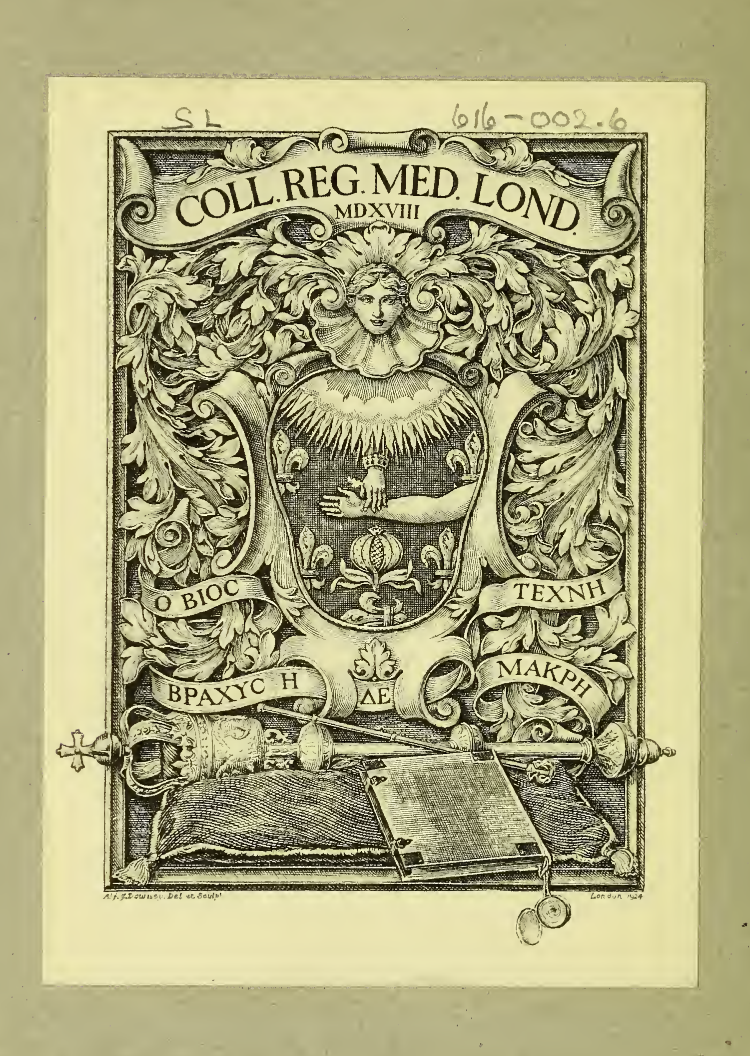
C. LEVADITI — J. ROCHÉ

# LA SYPHILIS

## *Expérimentation — Microbiologie Diagnostic*



MASSON ET C^ie, ÉDITEURS
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS


SL 616-002.6
COLL. REG. MED. LOND.
MDXVIII
Ο ΒΙΟϹ
ΤΕΧΝΗ
ΒΡΑΧΥϹ Η
ΔΕ
ΜΑΚΡΗ
London 1924

# LA SYPHILIS

*Expérimentation — Microbiologie — Diagnostic*



C. LEVADITI — J. ROCHÉ

# LA SYPHILIS

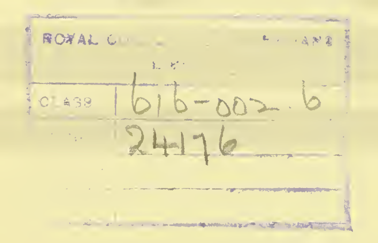
*Expérimentation — Microbiologie*
*Diagnostic*

Avec préface de M. le Professeur METCHNIKOFF

AVEC 59 FIGURES DANS LE TEXTE
ET 2 PLANCHES HORS TEXTE EN COULEURS



MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MEDECINE
— 120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (Ve) —
1909


ROYAL
CLASS 616-002.6
24176

# PRÉFACE

Le livre que nous présentons au lecteur, rédigé par MM. Levaditi et Roché, est destiné à le renseigner sur l'état actuel de la syphiligraphie, cette branche de la médecine qui a subi dans ces dernières années une remarquable transformation.

L'évolution de la syphiligraphie rappelle les trois phases établies par Auguste Comte pour le développement de la pensée humaine : la période théologique, suivie de la période métaphysique, cédant la place à la phase positive ou scientifique.

De même que pendant la période théologique, l'humanité arrive à organiser la vie et à établir certaines règles de conduite et d'hygiène, s'appuyant sur ce qu'elle considère comme révélation divine, de même la médecine populaire a réussi, dans sa lutte contre la syphilis, à trouver des moyens pour combattre le mal. Persuadés que l'apparition de la syphilis a été due à la conjonction de Mars et de Saturne, ces deux planètes ennemies du genre humain, les anciens essayaient les remèdes les plus bizarres, tels que la chair et le venin des vipères.

Le nom de la syphilis provient de celui d'un berger,

Syphile, qui gardait les innombrables troupeaux du roi *Alcithoüs,* et qui osa profaner les saints autels. Comme punition, il a été atteint d'une lèpre hideuse couvrant son corps, accompagnée d'affreuses douleurs, torturant ses membres et bannissant le sommeil de sa couche.

Pendant cette période théologique de la syphiligraphie, on torturait les malades avec une thérapeutique complexe dans laquelle les purgations suivies de superpurgations jouaient un grand rôle, et où l'écorce de gaïac, cet arbre apporté par les dieux, était préconisée comme remède suprême. Et pourtant les anciens, après tant de tâtonnement, ont découvert le remède spécifique de la syphilis, le mercure.

La seconde période de la syphiligraphie hérita donc un bien précieux de sa devancière. La médecine empirique, basée pour la plupart sur des observations, a réalisé de très grands progrès. Cultivée par les cliniciens des plus éminents, parmi lesquels brillent surtout les noms de Bassereau, de Ricord et de Fournier, cette période de la science a abouti à des moyens d'une grande précision dans la lutte contre la syphilis. La différenciation de cette maladie des deux autres affections vénériennes, ainsi que la reconnaissance des maladies consécutives à la syphilis, sont les faits de la plus grande importance, acquis d'une façon définitive. Bien que l'on ne sût pas encore la cause réelle de la syphilis, on avait déjà des notions approfondies sur le virus de cette maladie.

Pour arriver à de pareils résultats, il a fallu joindre aux observations des plus ingénieuses, certaines expériences sur l'homme. Tant que l'on supposait que celles

ci étaient exemptes de danger pour les personnes soumises aux inoculations du virus syphilitique, on les pratiquait sur une assez grande échelle. Mais, après s'être rendu compte du grand risque que couraient les sujets de ces expériences, celles-ci furent presque complètement abandonnées.

Ce n'est que depuis peu d'années que la syphiligraphie est entrée dansla troisième phase de son évolution. Les découvertes de la syphilis expérimentale des animaux et du microbe de la syphilis ont amené une précision beaucoup plus grande dans la théorie et la pratique de cette maladie. Le diagnostic, souvent insuffisant et douteux dans la seconde période de la syphiligraphie, est devenu aisé et précis. En appliquant les méthodes modernes on arrive souvent en peu de minutes à l'établir d'une façon définitive. Même dans certains cas où le malade ne présente aucune manifestation visible, le séro-diagnostic est capable de renseigner le médecin d'une façon certaine.

Les traitements préventif et curatif de la syphilis ont aussi largement bénéficié des dernières découvertes. La possibilité d'essayer les nouvelles méthodes sur les singes avant de les appliquer à l'homme, permet de réaliser un grand progrès dans la lutte contre la syphilis.

Grâce à ces acquisitions, la littérature syphiligraphique s'est accrue pendant ces cinq dernières années d'une façon extraordinaire. La syphiligraphie, jusqu'alors science purement clinique, est devenue tellement science de laboratoire que le diagnostic peut être fait sans voir le malade, au simple examen de ses sécrétions morbides ou de son sérum sanguin.

Tant de progrès ont rendu nécessaire un traité de la syphilis sous sa forme actuelle, afin de permettre aux médecins d'utiliser l'ensemble des connaissances acquises. Cette tâche a été entreprise par MM. Levaditi et Roché. Malgré les grandes difficultés pour l'exécuter d'une façon satisfaisante, les deux auteurs ont bien réussi à rendre compte dans tous ses détails de l'état moderne de la syphiligraphie. L'un d'eux, M. Levaditi, a pris lui-même une part active à l'élaboration des connaissances sur le microbe de la syphilis, son évolution et sa façon d'être pendant les périodes d'incubation, d'état et de guérison. Grâce à une méthode inventée par lui et perfectionnée en collaboration avec M. Manouélian, il est devenu possible de suivre le parasite redoutable dans toutes ses pérégrinations à travers l'organisme infecté.

Nous pensons qu'en réunissant en un volume, sous une forme concise, toute la masse des notions acquises sur la syphilis, les auteurs ont rendu un grand service à tous ceux qui désirent se faire une idée exacte de l'état actuel de la syphiligraphie.

Élie Metchnikoff.

---

# LA SYPHILIS

## PREMIÈRE PARTIE

## EXPÉRIMENTATION

### CHAPITRE PREMIER

#### APERÇU HISTORIQUE (1).

La syphilis nous fut importée d'Amérique, dit Astruc, au retour de Colomb en Europe, vers 1493. Les médecins du xv^e^ et du xvi^e^ siècle, Benedictus, Grünbeck, de Hutten, Cumanus, Torella, Fracastor et bien d'autres, ont essayé de décrire le terrible fléau. Fernel le compare à un venin de serpent introduit dans l'organisme; Bœrhaave, Astruc, Van Swieten en étudient minutieusement les symptômes. Quoique relativement récente, la maladie est confondue par presque tous les médecins de cette époque avec la blennorragie et le chancre simple, que beaucoup considèrent comme également capables de transmettre la syphilis. Et pendant plus de trois siècles, savants et praticiens piétinent sur place et ne font qu'accentuer la confusion.

C'est en 1767 qu'on a recours à l'expérimentation comme procédé d'étude. Hunter (2), le premier, étudie les maladies

(1) La plupart des indications concernant l'historique de l'expérimentation ont été puisées dans l'article « *Syphilis* » rédigé par Rollet, dans le *Dictionnaire des Sciences médicales* (vol. 9, série I, p. 641), et dans le « *Traité des maladies vénériennes* » du même auteur (Paris, Masson, 1866).

(2) Hunter, *Traité de la Syphilis*, 1786.

vénériennes au moyen de l'inoculation à l'homme. Il reproduit le chancre simple, mais ne réussit pas à inoculer les produits syphilitiques secondaires aux malades déjà infectés. A la même époque, Tode de Copenhague émet l'idée que la syphilis et la blennorragie pouvaient être deux affections différentes. En Angleterre, Balfour et Duncan sont les premiers défenseurs de cette doctrine de la non-identité, que B. Bell, au moyen de l'observation et de l'expérimentation, a définitivement établie dans son « *Traité de la gonorrhée virulente* » (1). En France, Bosquillon, traducteur de cet ouvrage, soutient également cette théorie, dont Hernandès démontre la véracité en 1812, dans un travail couronné par la Société médicale de Besançon, qui avait mis le sujet au concours.

Ces inoculations sur l'homme sont reprises plus tard. En France, Ricord (2), de 1831 à 1837, inocule à des syphilitiques des produits prélevés sur des accidents primaires et secondaires ; dans le premier cas il obtient plus de 1000 résultats positifs, dans le second, au contraire, il a 518 insuccès. De ces résultats ce syphiligraphe conclut que seul l'accident primitif est infectieux. Cette erreur d'interprétation, comme cela a été démontré plus tard, vient de l'ignorance de la dualité du chancre, car, étant donnée l'immunité des syphilitiques vis-à-vis d'une réinoculation, les lésions obtenues ne pouvaient être, du moins en grande partie, que la pustule caractéristique du chancre simple. D'ailleurs c'est la même lésion que reproduit en Italie Sperino (3) (1851 et 1852), en inoculant chez 96 individus plusieurs centaines de chancres simples. En Allemagne, Lindmann s'inocula à lui-même un grand nombre de chancrelles et fut suivi dans cette voie par de nombreux expérimentateurs, entre autres par Melchior Robert, Bœck,

(1) Paris, 1802, trad. Bosquillon. Cité par ROLLET, dans le *Dictionnaire des Sciences médicales*, vol. **9**, série I, p. 641.

(2) Cité par ROLLET, dans le *Dictionnaire des Sciences médicales*, vol. **15**, série I, p. 287.

(3) SPERINO, *De la Syphilisation*. Trad. Trésal, 1853, p. 21-22.

et d'autres. Citons à ce sujet les travaux d'Auzias-Turenne et son mémoire adressé en 1844 à l'*Académie des Sciences*, dans lequel il est question de la transmission du chancre simple à des singes, lapins, chats et chiens.

A cette époque les syphiligraphes sont divisés en deux camps : *unicistes* et *dualistes*. Clerc soutient la théorie uniciste ; Bassereau au contraire, dans son « *Traité des affections de la peau symptomatiques de la syphilis* » (Paris, 1852), prouve par sa méthode de confrontation clinique et aussi par l'expérimentation, la dualité des chancres dont il décrit nettement les caractères cliniques et l'évolution. Un doute persistait cependant, suscité par l'existence de lésions qui, au début, offraient l'aspect typique du chancre simple et prenaient plus tard l'allure du syphilome induré, s'accompagnant d'accidents de syphilis constitutionnelle. A Rollet (1) revient le mérite de clore cette discussion en décrivant le *chancre mixte* et en donnant raison à la doctrine dualiste.

Dans toute cette période, l'expérimentation se fit, sauf les recherches d'Auzias-Turenne, sur l'homme et fut le début d'une pratique dangereuse, la *syphilisation*, qui avait pour but de vacciner le malade contre les manifestations de la syphilis constitutionnelle, en lui inoculant un certain nombre de chancres mous.

Dans une seconde période, plus moderne, c'est-à-dire vers la seconde moitié du XIX[e] siècle, on parvient à inoculer véritablement la syphilis. Nous empruntons à l'excellente monographie de Rollet dans le « *Dictionnaire des Sciences médicales* » (*loc. cit.*) les données fournies par l'expérimentation sur l'homme. Depuis 1835 jusqu'à 1862, Wallace, Waller, Vidal, Rinecker, l'Anonyme du Palatinat, Rollet, Gibert, Guyenot, Galligo, Pellizzari, Bærensprung, Lindwurm, Belhomme, Cullerier, ont pratiqué 27 inoculations suivies de résultats positifs. Sur ces 27 expériences, on a employé 11 fois des

(1) ROLLET, *Traité des maladies vénériennes*. Paris, Masson, 1866.

chancres, 10 fois des plaques muqueuses, 7 fois du sang, 4 fois des syphilides pustuleuses acquises et congénitales, et une fois des ulcérations amygdaliennes. Après une période d'incubation variant de dix à trente-neuf jours, on a constaté l'apparition d'une lésion primaire suivie d'accidents secondaires typiques. Ces expériences, si inhumaines soient-elles, ont fourni des renseignements précieux sur la présence du virus spécifique dans les manifestations primaires et secondaires, sur la durée de l'incubation qui précède l'éclosion du premier accident et sur celle qui le sépare des éruptions cutanées et muqueuses de la vérole constitutionnelle, enfin sur l'existence d'une immunité encore peu définie. Nous reviendrons d'ailleurs en détail sur ces différents points.

A cette époque (1844), Auzias-Turenne se sert d'animaux pour l'étude expérimentale de la syphilis ; c'est à ce savant qui, vingt ans après ses premières tentatives, reprend la question, que revient le mérite d'avoir fait les premiers essais d'inoculation de produits nettement spécifiques (1). Après plusieurs échecs, il obtint des papules et des plaques muqueuses chez un chat auquel il avait injecté du virus secondaire à l'oreille. A cette observation vient s'ajouter celle de Legros, qui introduit sous la peau de la cuisse d'un cobaye un fragment de chancre induré ; l'inoculation fut suivie d'un ulcère et d'une tuméfaction ganglionnaire généralisée. L'autopsie, faite par Lancereaux, montra entre autres, la présence de petites tumeurs jaunâtres au niveau de l'épididyme et du foie.

A partir de ce moment, un grand nombre d'observateurs s'engagent dans cette voie et s'adressent successivement aux espèces animales les plus diverses ; en 1871, Brandley, et plus tard Carenzi de Turin, Neumann, Horand et Cornevin

(1) Citons pour mémoire, les tentatives de Hunter et Ricord, le récit de Vernois à l'*Académie de médecine* (1833) au sujet d'un chat qui se serait infecté à l'hôpital du Midi en mangeant des produits syphilitiques, les expériences de Sigmund sur le chien, le lapin et le cheval, ainsi que les résultats contradictoires obtenus par Basset, Horand et Peuch.

injectent du virus syphilitique à des porcs, génisses, juments, lapins, lièvres et cobayes. Ces expérimentateurs obtiennent des résultats très différents et leurs données paraissent bien hypothétiques, car, ni l'aspect des lésions, ni leur évolution, ni la possibilité de réinoculation en série n'ont confirmé la nature spécifique des manifestations observées. Rien ne prouve, en effet, que les nodules jaunâtres trouvés par Lancereaux dans le foie et l'épididyme du cobaye, n'aient pas été de nature tuberculeuse.

Il en est de même des expériences plus récentes faites sur le porc par Martineau et Hamonic (1), Adrian (2), Hügel et Holzhauser (3), et tout dernièrement encore par A. Neisser (4). En 1882, Martineau et Hamonic inoculèrent dans la peau du pénis d'un jeune porc, le suc d'un chancre syphilitique humain et constatèrent, neuf jours après, une induration au point inoculé, suivie d'une éruption papuleuse sur les téguments du ventre. Ces lésions ne furent transmissibles ni de porc à porc, ni du porc au singe.

D'un autre côté, Adrian injecta les produits d'un accident primaire de chaque côté de la mamelle chez un porc, et observa, en plus d'une lésion locale caractérisée par un épaississement des tissus, *un exanthème maculo-papuleux offrant les caractères des éruptions syphilitiques*. Le même exanthème fut obtenu par Hügel et Holzhauser à la suite de l'injection sous-cutanée de sang de syphilis secondaire pratiquée chez la même espèce animale.

Sur 18 porcs, Neisser n'obtient qu'un seul résultat positif dans l'expérience suivante : il inocule à la muqueuse vaginale du suc de papules humides intéressant le prépuce et observe, sur la poitrine, trente-six jours après, l'apparition d'un exanthème papuleux non accompagné de lésion locale. Quoique

(1) Hamonic et Martineau, *Union médicale*, 1882, p. 398, cité d'après Rollet.

(2) Adrian, *Arch. f. Dermat. und Syph.*, vol. **47**, p. 163.

(3) Huegel et Holzhauser, *Arch. f. Dermat. und Syph.*, 1900, vol. **51**, p. 225.

(4) A. Neisser, *Archiv f. Dermat. und Syph.*, 1902, vol. **59**, fasc. 2.

ces éruptions présentaient une certaine analogie avec celles de l'homme et quoiqu'elles ne furent jamais rencontrées chez le porc, Neisser hésite à affirmer leur nature spécifique, car, d'une part, le résultat fut négatif chez un autre animal infecté de la même manière, et, d'autre part, il ne put réaliser des passages en série et ne trouva à l'examen histologique, aucune lésion syphilitique typique. Sur ce dernier point, il est en contradiction avec Hügel et Holzhauser qui avaient constaté une infiltration dans la couche papillaire et le derme, ainsi qu'une accumulation de cellules autour des voies lymphatiques, des vaisseaux sanguins et des follicules pileux.

Toutes ces expériences, faites sur des vertébrés éloignés de l'espèce humaine, n'ont donné que des résultats douteux (1). Il a fallu s'adresser aux singes pour pouvoir reproduire une syphilis analogue à celle de l'homme, mais, avant d'arriver aux résultats si manifestes et si probants obtenus il y a quelques années par Metchnikoff et Roux, on a dû traverser toute une période de tâtonnements dont voici les principales étapes :

Klebs, le premier (1879), en étudiant les différences de l'évolution de la syphilis suivant l'espèce, constata que chez le singe, le processus est très analogue à celui de l'homme. Il inocula sous la peau d'une guenon des fragments d'un chancre humain et obtint une tuméfaction des ganglions voisins sans lésion locale; six semaines après, fièvre et éruption papuleuse confluente. A la nécropsie il remarqua des nodosités gélatiniformes sous la plèvre et dans le rein (2). A cette expérience succéda celle de Martineau et Hamonic (3), faite en 1882 sur un macaque (espèce non déterminée) ; l'animal,

(1) On a fait également des essais de transmission de la syphilis aux vertébrés inférieurs [salamandre, grenouille (Brieger et Uhlenhuth)].

(2) Klebs, *Prag. med. Woch.*, vol. **2**, 1878, p. 41 ; *Arch. f experim. Pathol.*, 1879, vol. **10**, p. 161. Cité par Rollet et par Finger et Landsteiner, dans *Sitzungsber. d. Kaiserl. Akad. der Wissenschaft* in Wien, vol. **114**, fasc. 3, juin 1905.

(3) Martineau et Hamonic, *Bulletin de l'Acad. de méd.*, 1882, p. 1007, et *Soc. méd. des Hôp.*, 1883.

inoculé au pénis, présenta au bout de vingt-huit jours, un accident local induré et des syphilides papulo-érosives sur la verge, accompagnées d'adénopathie locale et générale. Dix mois après, apparut sur la voûte palatine une ulcération qui finit par se cicatriser. Les auteurs n'essayèrent pas des réinoculations à d'autres singes.

Contrairement aux résultats apparemment positifs obtenus par Klebs et par Martineau et Hamonic, Mossé de Montpellier (1), en 1887, rapporte qu'il a inoculé sans succès une guenon avec des produits d'un chancre syphilitique et d'une plaque muqueuse. Il en est de même de beaucoup d'autres chercheurs. Ainsi Krishaber, A. Fournier et Barthélemy (2) font savoir que, dès 1882, ils ont fait de très nombreuses expériences sur une foule de singes (Macaques, Ouistitis, Cynocéphales, etc.) et n'ont enregistré que des résultats négatifs.

Jusqu'ici, en dehors de nombreux insuccès, on avait obtenu quelques résultats qui pourraient à la rigueur être considérés comme positifs ; cependant, rien ne prouvait la nature syphilitique des accidents observés, et cela pour plusieurs raisons. D'abord, en aucun cas il n'avait été fait des réinoculations en série; ensuite, on sait actuellement, grâce aux recherches de Metchnikoff et Roux, de A. Neisser, de Finger et Landsteiner, etc., qu'aucune autre espèce de singes, sauf les anthropoïdes, ne présente des accidents secondaires se manifestant loin du point d'inoculation du virus. Or, plusieurs des expérimentateurs précédents qui ont précisément fait leurs recherches sur des singes inférieurs, comme Klebs, Martineau et Hamonic, prétendent avoir observé des exanthèmes secondaires cutanés et muqueux. Enfin, le même doute persiste quant aux prétendues lésions syphilitiques des organes constatées à l'autopsie et qui n'ont jamais été rencontrées par les chercheurs actuels.

(1) Mossé, *Gaz. hebd. des sciences méd.* de Montpellier, 1887.

(2) Krishaber, Fournier et Barthélemy, *La Syphilis*, 1903, vol. **1**, fasc. I, p. 209.

Ce ne sont que les expériences de Sperk et celles des frères Nicolle et de Hamonic (nouveau travail, 1903), longtemps ignorées, qui peuvent être considérées comme démontrant d'une façon absolue la transmissibilité de la syphilis de l'homme au singe et du singe au singe; elles font, en quelque sorte, la transition entre cette époque de tâtonnements et la période moderne d'expérimentation méthodique et précise inaugurée par Metchnikoff et Roux.

Sperk (1), en 1886, inocule un grand nombre de singes et n'obtient qu'un seul résultat positif chez un macaque mâle; l'animal, scarifié au prépuce avec des produits syphilitiques humains, montra, après une période d'incubation de vingt et un jours, une érosion qui se transforma en un chancre induré. Se servant de la sécrétion de ce chancre, Sperk infecte avec succès un second macaque; la lésion développée chez ce dernier et transmise à un troisième singe de la même espèce, est suivie du développement d'une papule ulcérée qui se cicatrisa au bout de cinquante-deux jours.

Maurice Nicolle, comme l'affirment Metchnikoff et Roux (2) auxquels cet observateur avait, en 1893, communiqué ses recherches, essaya à l'Institut Pasteur de transmettre la syphilis à plusieurs espèces de singes ; il constata que la plupart étaient absolument réfractaires, mais qu'un macaque (espèce indéterminée) avait pris la maladie. Ces expériences ont été reprises plus tard à Rouen par Ch. Nicolle (3), qui ne les a publiées qu'après la première note de Metchnikoff et Roux, parue le 28 juillet 1903. Étant donnée leur importance, nous exposerons en détail la première d'entre elles.

Ch. Nicolle (4) s'adressa de préférence au Bonnet chinois, car, entre ses mains, ce singe s'était montré le plus sensible à l'inoculation du chancre mou.

(1) Sperk, *Œuvres complètes*, vol. 2. Paris, 1896, p. 614-616. Cité d'après Metchnikoff et Roux.

(2) Metchnikoff et Roux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1903, vol. **17**, p. 808.

(3) Ch. Nicolle, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1903, vol. **17**, p. 636.

(4) Ch. Nicolle, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1903, vol. **17**, p. 636.

Virus pris sur un chancre datant de trois semaines, accompagné d'adénopathie.

Le 7 septembre, excision du chancre et inoculation par frottis, sur la région frontale préalablement scarifiée. Au bout de trois jours, disparition complète des traces d'inoculation.

Le 22 septembre, après une incubation de quinze jours, apparition de 6 à 8 papules de couleur rouge sombre, larges comme deux têtes d'épingles, légèrement saillantes.

Le 25 septembre, les papules deviennent plus volumineuses et se transforment en petites excoriations.

Le 26 septembre. Toute trace d'excoriation a disparu. Il se produit une légère desquamation.

Le 30 septembre. Disparition des accidents ; on ne constate plus qu'une légère desquamation ; guérison complète en dix jours.

Il n'y a jamais eu d'adénopathie.

Suivi pendant un an, le singe n'a jamais présenté aucun autre accident.

Dans une seconde expérience, Ch. Nicolle inocule également à un Bonnet chinois, des produits chancreux dans le tissu cellulaire du prépuce, sur la peau rasée de la région frontale gauche et sur la région frontale droite préalablement scarifiée. Au bout de dix-neuf jours d'incubation, il remarque l'apparition d'un noyau induré sur le prépuce avec adénopathie correspondante, et des papules saillantes et indurées sur la région frontale gauche. L'animal, observé pendant six mois, ne présenta rien de particulier.

Dans sa troisième tentative, qui consista à frotter avec le suc d'un chancre datant de quinze jours, la muqueuse conjonctivale et la peau rasée du front, il n'obtint rien du côté de la conjonctive ; par contre, il observa sur le front quelques papules dont l'évolution fut analogue aux précédentes.

A la même époque, Hamonic (1) communiqua à l'*Académie de médecine* quelques-unes de ses nouvelles recherches ; dans une expérience faite sur un Macaque javanais, il observa des ulcérations indurées accompagnées d'adénopathie et suivies de guérison neuf jours après leur apparition.

Quoique ces dernières recherches aient fourni des résultats qui permettaient de considérer comme résolu le problème

(1) Hamonic, *Revue d'Andrologie et de Gynécologie*, 1903, p. 326, cité par Metchnikoff et Roux et par Finger et Landsteiner.

de l'inoculabilité de la syphilis aux espèces simiennes, elles n'attirèrent pas l'attention qu'elles méritaient, cela pour plusieurs motifs. Tout d'abord les chancres expérimentaux des singes inférieurs sont relativement peu développés, fugaces et ne s'accompagnent pas de manifestations secondaires; la ressemblance entre ces chancres et ceux de l'homme est donc assez lointaine et il n'y a pas lieu de s'étonner si la plupart des syphiligraphes ne se laissèrent pas convaincre de la nature spécifique de ces manifestations. Il n'existe, en effet, entre le processus spécifique des catarrhiniens et celui de l'homme que quelques points communs : l'incubation précédant l'éclosion du chancre, les lésions histologiques et la présence d'un même microorganisme, le *Treponema pallidum*, agent pathogène de la syphilis. Or, à l'époque où se placent les expériences de Sperk, Martineau et Hamonic et celles des frères Nicolle, on ne connaissait pas ce microbe et personne n'avait soumis à un examen histologique détaillé les lésions obtenues expérimentalement chez le singe. Bref, on manquait d'arguments suffisamment convaincants pour affirmer avec certitude que l'infection syphilitique est réellement transmissible aux simiens éloignés de l'espèce humaine. Nous en avons la preuve dans le fait que plusieurs des expérimentateurs cités plus haut, n'ont publié leurs constatations qu'après le travail fondamental de Metchnikoff et Roux.

Une autre raison pour laquelle ces travaux ne s'imposèrent pas et n'eurent pas de suite, tient sans doute, comme le font remarquer Metchnikoff et Roux, à ce que les auteurs n'ont pas précisé suffisamment ni leur méthode expérimentale, ni l'espèce de singes à laquelle ils se sont adressés. De sorte que, plus tard, lorsqu'on voulut contrôler leurs affirmations, on se heurta à de sérieuses difficultés. On sait actuellement, grâce aux travaux de Metchnikoff et Roux, de Neisser, de Finger et Landsteiner, de Kraus et d'autres, que, si parmi les diverses espèces de singes inférieurs, il en est beaucoup qui sont sensibles, d'autres, au contraire, pré-

sentent une immunité naturelle et sont relativement réfractaires.

Ce ne sont donc que les expériences de Metchnikoff et Roux, publiées en 1903, qui furent la base de toute l'étude expérimentale actuelle. Elles doivent leur valeur démonstrative à l'idée qu'ont eue ces savants d'inoculer le virus syphilitique aux anthropoïdes, animaux les plus rapprochés de l'homme dans l'échelle des êtres vivants, comme l'ont démontré Huxley au point de vue de l'anatomie comparée, Nuttal (1) et Grünbaum (2) au point de vue des réactions humorales. Ces derniers ont établi, en effet, que les hémolysines, les agglutinines et les précipitines obtenues en injectant du sang humain à des animaux d'espèce différente, agissaient de la même façon sur le sang de l'homme et des singes supérieurs (Chimpanzés, Gibbons, Orang-outangs).

Partant de ces données, Metchnikoff et Roux (3) ont inoculé à un Chimpanzé femelle (*Troglodytes niger*), par scarification au prépuce clitoridien et à l'arcade sourcilière, la sérosité d'un chancre humain et des produits spécifiques prélevés sur des plaques muqueuses. Les plaies se cicatrisèrent rapidement et vingt-six jours après, ils constatèrent l'apparition d'un syphilome induré au niveau du clitoris, bientôt accompagné d'une tuméfaction indolore des ganglions correspondants. Ce chancre, par son aspect et son évolution, ressemblait en tous points à celui de l'homme ; sa nature syphilitique fut d'ailleurs confirmée par l'éclosion d'une éruption de papules squameuses intéressant les téguments du dos, de l'abdomen et de la cuisse, éruption analogue aux accidents secondaires de l'homme.

Le doute n'était donc plus possible : les anthropoïdes, et en particulier le Chimpanzé, sont sensibles à la syphilis, leur sen-

(1) Nuttal, *The Journ. of Hyg.*, 1901, vol. **1**, n° 3 ; *Proceed. of the Royal Soc. Londres*, vol. **69**, n° 453, p. 150.

(2) Gruenbaum, *The Lancet*, 1902, cité d'après Metchnikoff.

(3) Metchnikoff et Roux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1903, vol. **17**, p. 808.

sibilité se traduisant non seulement par l'accident primitif, comme chez les catarrhiniens inférieurs, mais aussi par l'adénopathie constante et les manifestations secondaires cutanées et muqueuses, lésions transmissibles d'ailleurs en série.

Nous n'avons pas l'intention de citer dans ce court aperçu historique, les noms de tous les chercheurs qui sont venus confirmer ces premières constatations et élargir le domaine de la syphilis expérimentale. En Allemagne et en Italie, comme en France, de nombreux savants (Neisser, Finger et Landsteiner, Lassar, Kraus, Hoffmann, Bertarelli, Thibierge et Ravaut) ont précisé les différents points de cette étude et actuellement on la poursuit un peu partout. Nous essaierons de résumer ces recherches dans les chapitres suivants et d'en dégager les données les plus importantes au point de vue scientifique et pratique.

# CHAPITRE II

## SIGNES ET ÉVOLUTION DE LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE CHEZ LES SINGES ET LES AUTRES ANIMAUX.

Chez les animaux que l'on peut considérer actuellement comme sensibles au virus syphilitique, la maladie revêt des caractères et une évolution différents suivant l'espèce à laquelle on s'adresse. Nous décrirons successivement ses aspects chez les anthropoïdes, les catarrhiniens inférieurs, et les quelques autres organismes plus éloignés de l'homme.

### § I. — Syphilis des anthropoïdes.

***Chimpanzé.*** — La transmission de la syphilis au Chimpanzé a été réalisée tout d'abord, comme nous l'avons vu, par Metchnikoff et Roux (1), ensuite par Lassar (2), puis par Neisser (3) et ses collaborateurs Baermann et Halberstädter (4) à Breslau et à Batavia. Tous ces auteurs sont d'accord pour affirmer que cette espèce de singes offre une réceptivité absolue. Ainsi, d'après les savants de l'Institut Pasteur, aucun des 22 Chimpanzés inoculés par eux ne s'est montré réfractaire ; il en fut de même de tous les animaux soumis à l'expérimentation par Lassar et Neisser (deux pour le premier et trois pour le second). L'infection se manifeste chez le *Troglodytes niger* ou chez le *calvus*, d'abord

(1) Metchnikoff et Roux, 4e mémoire. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1905, vol. **19**, p. 673.

(2) Lassar, *Berlin. klin. Woch.*, 1903, vol. **40**, n° 52, p. 1199.

(3) A. Neisser, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1904, nos 38, 39.

(4) A. Neisser et Baermann, *Deutsch. med. Woch.*, 1905, n° 19 ; Neisser, Baermann et Halberstaedter, *Deutsch. med. Woch.*, 1906, nos 1 à 3 ; A. Neisser, *Die experimentelle Syphilisforschung nach ihrem gegenwärtigen Stande*, Berlin, Springer, 1906.

par l'accident primaire, chancre avec adénopathie correspondante, ensuite par une série d'accidents secondaires intéressant la peau et les muqueuses.

Après une *incubation* qui varie ordinairement, d'après Metchnikoff et Roux, de vingt-deux à trente-cinq jours, mais qui peut atteindre, dans les cas exceptionnels, un minimum de quinze et un maximum de quarante-neuf jours, la *lésion primaire* apparaît.

Elle siège exactement au point d'inoculation et débute par des altérations d'aspect peu caractéristique; ainsi, pendant les deux ou trois premiers jours, on n'observe qu'une petite tache ronde ou ovale, de dimensions variables, faisant une légère saillie et dont le pourtour ne tranche pas brusquement sur les tissus environnants, mais se confond progressivement avec eux. Quelquefois, au milieu de ces taches, on voit apparaître de petites vésicules. Elles sont tantôt transparentes, contenant un liquide clair, tantôt au contraire opalines et grisâtres. Peu de temps après, ces vésicules s'affaissent, se dessèchent et font place à des croûtes. Dans le cas beaucoup plus fréquent, où ces vésicules font défaut, les macules roses s'agrandissent, se recouvrent bientôt de petites squames sèches, jaunâtres, puis brunâtres, qui peu à peu s'épaississent, se fendillent et laissent suinter une sérosité généralement assez transparente.

Mais bientôt il se forme une érosion qui ne tarde pas à se creuser et à prendre l'aspect typique du chancre syphilitique. De dimensions variables, cet ulcère à bords parfois polycycliques, saillants et taillés à pic, à fond se présentant, une fois les croûtes tombées, sous l'aspect d'une ulcération humide, tantôt pâle et lardacée, tantôt recouverte d'une fausse membrane jaunâtre, s'enfonce dans les tissus épaissis et œdémateux et repose finalement sur une base nettement indurée. Lorsqu'en même temps il se produit une infection secondaire, ou bien lorsque l'activité du virus est plus intense, l'ulcération revêt des caractères phagédéniques, devient serpigineuse

et s'étend sur une grande surface, comme on peut le voir sur la figure 1 représentant un Chimpanzé dont les paupières et toute la région frontale sont intéressées. Environ un mois, un mois et demi ou même deux mois après son apparition (époque très variable selon les individus), l'accident primaire



Fig. 1. — Syphilome primaire phagédénique du Chimpanzé.

commence à entrer dans la période de réparation qui aboutit lentement à une guérison complète, ne laissant comme trace qu'une cicatrice plus ou moins pigmentée.

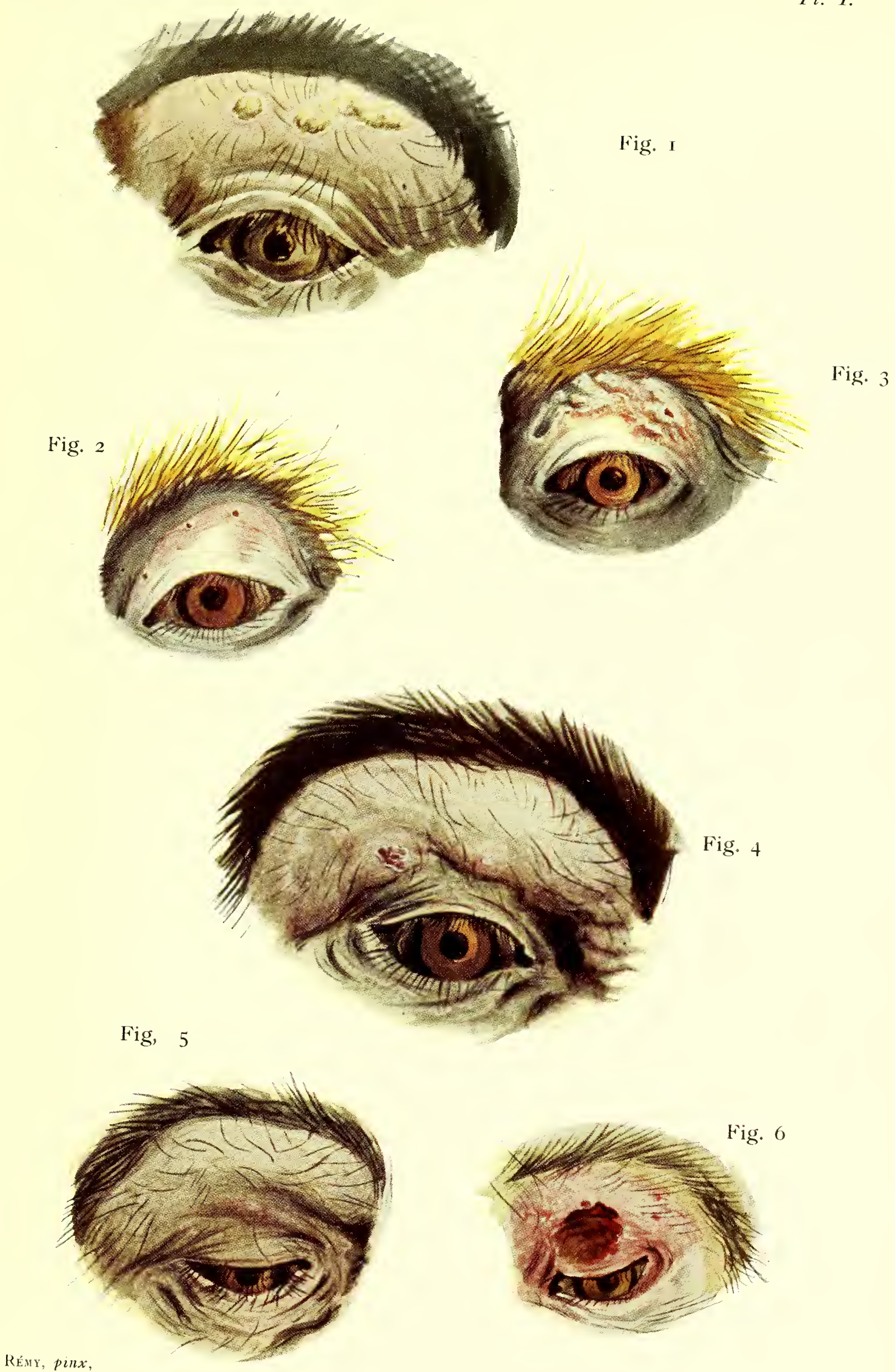
Au cours de l'évolution du chancre et peu de jours après lui, apparaît une *adénopathie correspondante* : parotidienne et préauriculaire pour le syphilome de l'arcade sourcilière, inguinale pour celui de la zone génitale. On sent à la palpation un ou plusieurs ganglions tuméfiés, durs, indolores et mobiles, sans réaction inflammatoire. Le plus souvent l'hypertrophie

des glandes lymphatiques se généralise. Ainsi, à l'autopsie d'un Chimpanzé qui avait présenté des accidents secondaires cutanés, on constata l'envahissement de nombreux ganglions situés sur le trajet de l'aorte abdominale et des artères iliaques. Il n'y a jamais de suppuration, sauf dans des cas exceptionnels (1).

Du dix-neuvième au soixante et unième jour, en moyenne trente-trois jours après l'apparition du chancre, commencent les *accidents secondaires*. Mais, il faut bien le dire, si ces manifestations, très analogues à celles de l'homme, furent souvent observées chez le Chimpanzé, elles ne se produisent pas constamment, puisque, sur 22 animaux, Roux et Metchnikoff n'ont observé que huit cas probants. Il est vrai que parmi les autres Chimpanzés, plusieurs n'ont pas survécu et sont morts avant l'époque à laquelle apparaissent ordinairement ces lésions, de sorte que les auteurs donnent une moyenne réelle de 66 p. 100. Comme chez l'homme, ces manifestations intéressent la peau et les muqueuses; sur ces dernières elles revêtent un aspect analogue à celui des *plaques muqueuses* et ont à peu près la même évolution qu'elles. On les a constatées sur les lèvres, la langue, la face interne des joues et la voûte palatine; elles sont généralement superficielles, à contours nets, à bords pâles et légèrement surélevés, avec un fond plus rouge que la muqueuse avoisinante. Se succédant à court intervalle, elles sont quelquefois très persistantes, existent encore six semaines après leur apparition et aboutissent, au bout d'un temps indéterminé, à une guérison complète, en ne laissant comme trace de leur existence, que des cicatrices blanchâtres.

Beaucoup plus fréquentes sont les manifestations cutanées qui se présentent sous deux aspects : *les syphilides papulo-squameuses* et *la roséole*. Les premières se produisent généralement environ un mois après l'apparition du chancre, cin-

(1) Observation personnelle : suppuration d'un ganglion parotidien avec absence de spirochètes dans le suc ganglionnaire.




RÉMY, *pinx*,

Masson et Cie, Éditeurs

Prieur & Dubois, Puteaux-s/-Seine


COLLEGE
OF

quante-six jours après l'inoculation du virus. De forme ronde, inégales et légèrement saillantes, elles donnent à la palpation la sensation d'une légère induration qui ne permet pas d'en plisser facilement la surface. Leur couleur, rouge à la périphérie, est plus foncée au centre, où l'on remarque une croûtelle typique ; entre cette dernière et la zone marginale, apparaît un cercle de petites squames blanchâtres que Metchnikoff et Roux rapprochent de la collerette de Biett (fig. 2). Ces

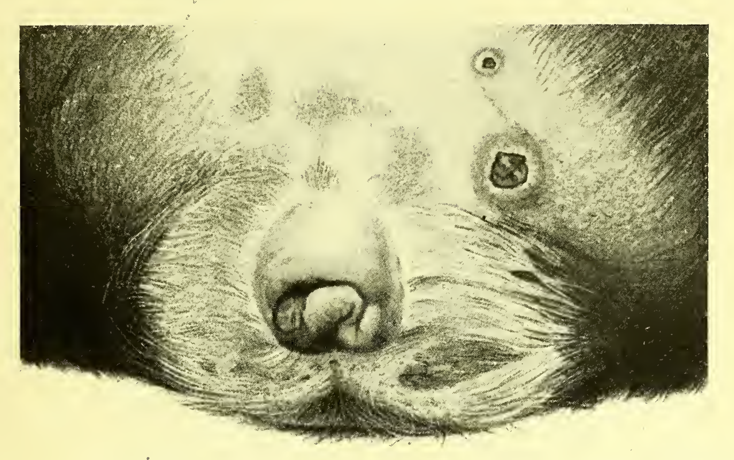


Fig. 2. — Chancre du prépuce et syphilides papulo-squameuses chez un Chimpanzé femelle. (*D'après* METCHNIKOFF et ROUX.)

syphilides, dont le siège le plus habituel est la peau glabre de l'abdomen et de la face interne des cuisses, et aussi les téguments du dos, des membres et de la tête, pâlissent au bout de quelque temps et finissent par disparaître. Rares au début (5 à 6), isolées ou quelquefois groupées, elles augmentent au bout de quelques jours (20 à 50), mais ne sont presque jamais très nombreuses. Elles peuvent cependant revêtir un caractère de gravité exceptionnelle et devenir presque confluentes, comme en témoigne une observation rapportée par Metchnikoff et Roux (*loc. cit.*). Dans ce cas, les papules se succédèrent et augmentèrent en nombre pendant plus de cinq mois ; la peau se recouvrit de squames blanches, les

poils tombèrent et bientôt après les lésions cutanées s'ulcérèrent. A partir de ce moment, des infections secondaires se

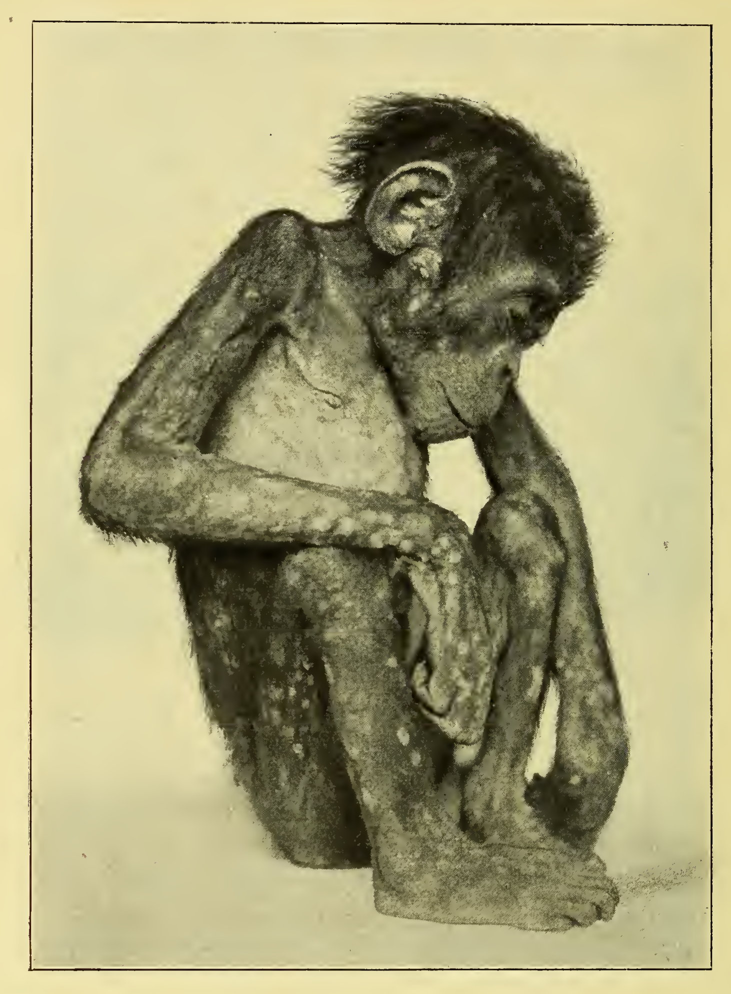


Fig. 3. — Syphilis grave généralisée du Chimpanzé. (*D'après* METCHNIKOFF et ROUX.)

surajoutèrent et l'animal mourut au bout de quelques semaines (fig. 3 et 4). Chez ce singe, ainsi que dans plusieurs cas de l'Institut Pasteur et dans d'autres observés par Lassar (1),

(1) LASSAR, *Berlin. klin. Woch.*, 1903, vol. **40**, n° 52, p. 1119.

l'éruption cutanée envahit les faces plantaires et palmaires et présenta tous les caractères du *psoriasis* syphilitique de l'homme.

Quant à la *roséole*, elle n'a rien de spécifique et sa nature



Fig. 4. — Syphilis grave généralisée du Chimpanzé.

syphilitique est loin d'être établie. En effet, on constata à l'Institut Pasteur que plusieurs Chimpanzés, non inoculés, ont présenté des éruptions maculeuses pouvant être confondues avec la roséole. « J'ai vu, dit Metchnikoff, des syphiligraphes en visite chez nos singes, admirer une roséole chez un Chim-

panzé qui n'avait jamais été inoculé avec du virus. » Il en est de même des plaques muqueuses vraies, qu'il faut se garder de confondre avec certaines érosions banales dont la muqueuse buccale des animaux en captivité est parfois le siège. En dehors du chancre, des plaques muqueuses et des syphilides papulo-squameuses, il est impossible d'affirmer la nature syphilitique des autres accidents de la période secondaire, car pour les premiers seuls la transmission en série a fourni des résultats positifs.

Au cours de l'évolution de ces accidents, on n'observe aucun trouble apparent dans les fonctions de la plupart des organes ; ceux-ci, en effet, ne traduisent par aucun symptôme leur réaction vis-à-vis du virus. Un seul d'entre eux, la *rate*, augmente de volume et devient perceptible au palper, comme l'ont remarqué maintes fois Metchnikoff et Roux pendant la période secondaire. Le *système nerveux*, lui aussi, semble être touché ; dans deux cas à forme grave, ces auteurs ont remarqué, en même temps que les premières manifestations secondaires (papules dans le premier cas, plaques muqueuses dans le second), l'apparition d'une parésie des membres postérieurs, ayant abouti à une véritable paraplégie avec exagération du réflexe rotulien gauche. Ces troubles fonctionnels persistèrent pendant trois semaines chez le premier animal et sept semaines chez le second ; ils guérirent complètement.

En dehors des lésions primaires et secondaires décrites précédemment, on n'a jamais constaté chez le Chimpanzé des manifestations pouvant être rapprochées des *accidents tertiaires* (gommes, syphilides ulcéreuses, etc.). Malgré ces constatations négatives, nous ne sommes pas autorisés à affirmer que ces lésions ne puissent exister chez les anthropoïdes, car ceux-ci ne vivant que peu de temps en captivité, meurent avant l'époque à laquelle apparaît généralement le tertiarisme.

Dans toutes les autopsies faites sur les animaux morts ou sacrifiés à diverses époques de l'infection, on n'a remarqué, en

dehors de l'hypertrophie de la rate, aucune lésion organique pouvant être rattachée à la syphilis.

**Gibbon.** — Chez les anthropoïdes autres que le Chimpanzé, la syphilis a une évolution différente, et cela d'autant plus qu'on s'éloigne davantage du type précédent, qui est le plus rapproché de l'homme. Ainsi chez le *Gibbon*, sur lequel Neisser a fait de nombreuses expériences à Batavia, on a observé, indépendamment de l'accident primaire, des éruptions papuleuses sur la peau du ventre et du siège, sur la paume des mains et sur les muqueuses. Ces manifestations secondaires ont pu d'ailleurs être inoculées en série.



Fig. 5. — Chancre syphilitique de l'Orang-outang.

**Orang-outang.** — Par contre, l'*Orang-outang* ne réagit vis-à-vis de l'infection syphilitique que par la lésion locale primaire, comme il résulte des observations de Metchnikoff et Roux, de Lassar, de Neisser et de ses collaborateurs (fig. 5). Plus courte que chez le Chimpanzé, l'incubation est en moyenne de vingt-quatre jours. Ainsi chez l'un des trois Orang-outangs inoculés à l'Institut Pasteur avec le virus d'un chancre induré humain, la lésion primitive parut après une incubation de vingt-deux jours et débuta par une vésicule herpétiforme. Elle fut accompagnée d'une double adénopathie régionale et guérit au bout de six semaines; mais pendant les 275 jours que vécut l'animal, on n'observa aucune trace de manifestations secondaires. Il en fut de même de

l'Orang-outang dont l'observation fut publiée par Neisser et qui, en dehors du chancre, ne présenta qu'une éruption maculeuse très discrète, dont la nature syphilitique fut mise en doute par l'auteur lui-même.

Il résulte de ces données que des trois espèces d'anthropoïdes, Chimpanzé, Gibbon et Orang-outang, soumis à l'expérimentation, le Chimpanzé et le Gibbon présentent une syphilis semblable à celle de l'homme, montrant, en dehors du chancre et de l'adénopathie, des lésions secondaires nettement spécifiques. L'Orang-outang au contraire semble réagir d'une façon particulière et faire une vérole atténuée, qui ne s'accompagne pas de lésions tardives. Or il est intéressant de constater l'existence d'un certain parallélisme entre la façon dont les diverses espèces d'anthropoïdes se comportent vis-à-vis du virus syphilitique d'une part, et leur degré de parenté avec l'espèce humaine d'autre part. On sait, en effet, que l'Orang-outang est moins rapproché de l'homme que les deux précédents; il réalise donc, tant au point de vue de l'infection syphilitique qu'à celui de l'anatomie comparée, une sorte de transition entre les singes supérieurs et les catarrhiniens inférieurs.

## § 2. — Syphilis des singes inférieurs.

Parmi les très nombreuses espèces de singes inférieurs auxquelles on a tenté de transmettre la syphilis, beaucoup montrent une sensibilité atténuée ou semblent même complètement réfractaires ; c'est pourtant sur eux qu'ont été faites les plus nombreuses expériences et qu'on a réussi pour la première fois à reproduire le chancre. Rappelons à ce sujet les recherches déjà anciennes de Klebs, de Sperk, de Martineau et Hamonic, et celles des frères Nicolle. Il est donc nécessaire, avant de décrire l'évolution de la syphilis chez les catarrhiniens inférieurs, de préciser le degré de susceptibilité de chacune de ces espèces à l'égard du virus spécifique.

*Sensibilité des catarrhiniens inférieurs.* — Cette sensibilité a été étudiée en France par Metchnikoff et Roux et par Thibierge et Ravaut, en Allemagne par Neisser et ses collaborateurs, Baermann et Halberstädter, et en Autriche par Kraus et par Finger et Landsteiner. Les savants de l'Institut Pasteur ont soumis à l'expérimentation les divers représentants des espèces *Macacus*, *Cercopithecus* et *Cynocephalus*, et se sont servis soit de virus de provenance humaine, soit de virus d'origine simienne.

Voici un tableau résumant les résultats qu'ils ont obtenus jusqu'en novembre 1904 :

**Résultats des expériences faites par Metchnikoff et Roux jusqu'en novembre 1904** (1).

| ESPÈCES. | NOMBRE d'expériences. | RÉSULTATS positifs. | VIRUS inoculé. | INCUBATION. | ACCIDENT primaire. | ADÉNOPATHIE. | ACCIDENTS secondaires. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Macaques.** | | | | jours. | | | |
| *M. rhesus*....... | 3 | 1 | Humain. | 23 | Chancre induré. | 0 | 0 |
| *M. sinicus*...... | 20 | 10 | | | Chancre. | Adénop. inconstante. | 0 |
| *M. cynomolgus*.. | 15 | 10 | Humain et Simien. | | Chancre léger. | Adénop. inconstante. | 0 |
| **Cercopithèques.** | | | | | | | |
| *C. pathas*....... | 1 | 0 | | | | | |
| *C. callitrichus*... | 1 | 0 | | | | | |
| *Pithecus inuus*... | 1 | 0 | | | | | |
| **Cynocéphales** .... | | | | | | | |
| *Mormon maimon.* | 1 | 0 | Chimpanzé. | | | | |
| *Cy. hamadryas*.. | 1 | 1 | Humain. | 35 | Chancre. | Ganglions discrets. | 0 |
| *Cy. sphinx*...... | 4 | 3 | Humain. | 15 à 17 | Chancre. | Ganglions inconstants. | 0 |

Il résulte de ce tableau que le Bonnet chinois (*M. sinicus*), le *Macacus cynomolgus* et deux variétés de Cynocéphales (l'*hamadryas* et le *sphynx*) offrent une sensibilité très nette ; ils prennent la syphilis dans une proportion variant de 50 à 66 p. 100. Le *rhesus* semble être plus résistant puisque, parmi

(1) Metchnikoff et Roux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, vol. **18**, p. 658.

les trois animaux inoculés, un seul présenta une lésion locale typique; il en fut de même des deux espèces de Cercopithèques (*C. pathas* et *C. callitrichus*), qui montrèrent une immunité absolue.

Plus tard, Metchnikoff et Roux, ayant expérimenté sur un nombre plus considérable d'animaux (79), donnent comme pourcentage de la sensibilité des simiens inférieurs vis-à-vis de la syphilis, le chiffre de 61,8 p. 100 (1).

De son côté, Neisser publie les résultats de ses recherches faites à Breslau et à Batavia sur un grand nombre de catarrhiniens inférieurs, recherches que nous avons groupées dans le tableau suivant :

**Résultats des expériences faites par Neisser (2).**

| ESPÈCES. | NOMBRE d'expériences. | RÉSULTATS positifs. | VIRUS inoculé. | INCUBATION. | ADÉNOPATHIE. | ACCIDENTS secondaires. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | jours. | | |
| **Macaques.** | | | | | | |
| *M. rhesus* | 8 | 5 | Humain et Simien. | 20 à 35 | | 0 |
| *M. speciosus* | 4 | 4 | Humain. | Env. 40 | Adénopathie légère. | 0 |
| *M. cynomolgus* | 2 | 1 | Humain et Simien. | 19 à 36 | | 0 |
| *M. niger* | 1 | 1 | Humain. | 26 | | 0 |
| **Cercopithèques.** | | | | | | |
| *C. fuliginosus* | 6 | 6 | Humain. | | | 0 |
| *C. ruber* | 1 | 1 | Humain. | | | 0 |
| **Cynocephales.** | | | | | | |
| *Cy. babuin* | 4 | 4 | Humain. | 20 à 35 | | 0 |
| *Cy. sphynx* | 7 | 5 | Humain. | 11 | | 0 |

Si on fait le pourcentage des résultats positifs obtenus par Neisser, Baermann et Halberstädter, on atteint environ le chiffre de 81 p. 100 ; mais il faut reconnaître que ce chiffre doit s'écarter sensiblement de la vérité et être en réalité infé-

(1) Metchnikoff, *La syphilis expérimentale.* Conférence faite à la Société de l'Internat des Hôpitaux de Paris, le 25 mai 1905. *Arch. générales de méd.*, 1905, p. 1623.

(2) A. Neisser et Baermann, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 19; Neisser, Baermann et Halberstaedter, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1906, n^os 1 et 3.

rieur, Neisser insistant de préférence sur les expériences qui ont été couronnées de succès. Peu convaincu au début de la nature spécifique des lésions observées chez les catarrhiniens inférieurs, ce savant se rendit à l'évidence à la suite des recherches probantes de l'Institut Pasteur et des résultats de plus en plus démonstratifs enregistrés par lui-même. Aussi en 1906, conclut-il que « les Cercopithèques et les Cynocéphales sont plus sensibles que les Macaques et que, parmi ces derniers, les jeunes *rhesus* se laissent plus difficilement infecter et montrent des accidents locaux moins accentués que les gros animaux de la même espèce et que les autres représentants de la famille des Macaques ».

A Vienne, Kraus (1) transmet la syphilis humaine à des *Macacus rhesus* ainsi qu'à des *Cynocephalus babuin* et obtient, après une incubation de trois à quatre semaines, des accidents primaires qui guérissent au bout de quinze à vingt jours; ces accidents ne furent suivis ni d'adénopathie, ni de manifestations secondaires.

Presqu'en même temps que cet auteur, Finger et Landsteiner (2) communiquent leurs observations faites sur un assez grand nombre d'animaux, observations qui sont résumées ci-dessous :

**Résultats des expériences faites par Finger et Landsteiner.**

| ESPÈCE DE SINGE. | VIRUS HUMAIN. | | | VIRUS SIMIEN. | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nombre. | Résultat positif. | Résultat négatif. | Nombre. | Résultat positif. | Résultat négatif. |
| *Cynocephalus hamadryas*.. | 13 | 12 | 1 | 11 | 11 | » |
| *Macacus cynomolgus* ..... | 2 | 2 | » | » | » | » |
| *Macacus sinicus*......... | 6 | 4 | 2 | 1 | 1 | » |
| *Macacus rhesus*.......... | 3 | 3 | » | 10 | 9 | 1 |
| Total............ | 24 | 21 | 3 | 22 | 21 | 1 |

(1) Kraus, *Sitzungsberichte der Kaiserl. Akad. der Wissenschaften* in Wien. Mathem. naturw. Klasse, 1905, vol. **114**, fasc. III, p. 547.

(2) Finger et Landsteiner, *Sitzungsberichte der Kaiserl. Akad. der Wissenschaften* in Wien, 1905, vol. **114**, fasc. III, p. 497.

Ces données montrent que Finger et Landsteiner ont réussi à transmettre la vérole dans 90 p. 100 des cas. C'est là une statistique des plus favorables et qui tient, à notre avis, à la méthode spéciale employée par ces auteurs dans leurs inoculations. Tandis que la plupart des expérimentateurs se servaient du procédé de la scarification superficielle de la peau, les savants viennois eurent l'idée de pratiquer préalablement une poche sous-épidermique dans laquelle ils déposaient le virus. D'ailleurs, cette méthode assure non seulement le succès de l'expérience, mais permet aussi le développement de lésions locales plus étendues que celles obtenues habituellement.

La plupart des résultats que nous venons d'exposer furent confirmés en France par Thibierge et Ravaut (1), qui, en employant le procédé de l'*inoculation au bord palpébral*, se sont assurés de la réceptivité des Macaques et des Cynocéphales.

Ces espèces de singes ne sont pas les seules sensibles. Ainsi Hoffmann (2), dans une publication récente, relate qu'une variété simienne de l'Amérique du Sud, l'*Hapale jacchus*, inoculée avec du virus humain à l'arcade sourcilière, montra, vingt-trois jours après la scarification, une tache rougeâtre qui se transforma en un accident primaire du volume d'un petit pois (présence du *Spirochæta pallida*). Plus tard, apparut sur la conjonctive une papule dont la nature syphilitique fut prouvée par l'existence du tréponème de Schaudinn et Hoffmann. Le même auteur réussit également à syphiliser un *Cercocebus fuliginosus* en le scarifiant avec le suc provenant d'un syphilome primaire de l'homme. Il obtint ainsi, après onze jours d'incubation, un chancre sourcilier volumineux et serpigineux ; la lésion guérit en lais-

(1) Thibierge et Ravaut, *Annales de dermat. et de syphilig.*, juillet 1905, p. 575.

(2) E. Hoffmann, *Verein f. innere Mediz.* de Berlin. Séance du 3 octobre 1906. Cité dans *Deutsch. mediz. Woch.*, 1907, n° 2; Hoffmann, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1907, n° 9.

sant comme trace, une cicatrice dépourvue de pigment, et fut suivie de plusieurs papules conjonctivales.

L'ensemble de ces données montre que parmi les nombreuses espèces des catarrhiniens inférieurs, il en est quelques-unes qui sont réfractaires, tels certains Cercopithèques étudiés à ce point de vue, par Metchnikoff et Roux. Mais, même au nombre des individus d'une espèce réputée sensible, on en trouve souvent qui montrent une immunité absolue. Maintes fois, après plusieurs inoculations successives, il fut en effet impossible d'obtenir un résultat positif. Néanmoins plusieurs variétés, en particulier certains Cynocéphales et quelques Macaques (le *cynomolgus*, le *sinicus* et le *speciosus*), offrent une sensibilité suffisamment accentuée et réagissent par des accidents locaux assez nets, pour permettre aux expérimentateurs de s'adresser à elles toutes les fois qu'il s'agit de déterminer la nature spécifique d'une manifestation donnée et sa teneur en virus. D'ailleurs, leurs prix modérés, la facilité de se les procurer, leur maniement commode et aussi leur longévité et leur résistance en captivité en font des animaux de choix. Bien entendu, lorsqu'il s'agit de résoudre un problème particulièrement délicat, comme, par exemple, celui des vaccins atténués, mais encore vivants, pouvant être inoculés à l'homme, c'est au Chimpanzé qu'il faut avoir recours, car jamais jusqu'ici sa réceptivité ne fit défaut.

*Incubation.* — L'incubation qui précède l'éclosion de l'accident primaire est, chez les catarrhiniens inférieurs, sensiblement plus courte que chez les anthropoïdes. D'après Metchnikoff et Roux, elle dure, chez les Cynocéphales et les Macaques, en moyenne vingt-trois jours, chiffre qui concorde avec ceux de Finger et Landsteiner. Ces derniers savants donnent un minimum de dix, un maximum de quarante-deux et une moyenne de vingt-deux jours. Mais ces chiffres varient non seulement suivant l'espèce et même l'individu, mais aussi suivant la qualité et l'origine du virus employé.

Voici, d'après Finger et Landsteiner, un tableau qui donne un aperçu de ces variations :

**Variations de la durée de l'incubation suivant l'origine du virus employé.**

| | VIRUS HUMAIN. | | | VIRUS SIMIEN. | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Minimum. | Maximum. | Moyenne. | Minimum. | Maximum. | Moyenne. |
| *Cyn. hamadryas....* | 13 | 42 | 23 | 13 | 30 | 21 |
| *Mac. cynomolgus...* | 16 | 20 | 18 | » | » | » |
| *Mac. sinicus.......* | 17 | 39 | 21 | 24 | » | 24 |
| *Mac. rhesus........* | 12 | 41 | 22 | 14 | 23 | 19 |

Au point de vue de l'espèce, d'après les résultats obtenus par ces auteurs, il y aurait une différence d'environ sept à huit jours entre la durée moyenne de l'incubation chez les singes supérieurs et chez les simiens inférieurs.

L'*accident primaire* diffère, lui aussi, de la lésion du Chimpanzé. Il est moins accentué, plus fugace et moins induré, son évolution étant d'ailleurs variable suivant la réceptivité plus ou moins grande de l'animal. Nous décrirons ses caractères habituels chez les animaux les plus sensibles (Voy. *Planche I*).

Tout d'abord on observe au point d'inoculation (arcade sourcilière), plusieurs petites taches rougeâtres, tranchant peu sur les téguments voisins avec lesquels elles se continuent insensiblement; isolées au début, ces taches se réunissent et, sur leur fond uniforme, apparaissent de petits nodules plus foncés qui s'érodent au bout de quelques jours et se couvrent de croûtes. Les érosions confluent bientôt et donnent lieu, dans leur ensemble, à une ulcération dont les bords nets et tranchants présentent un aspect polycyclique et dont le fond rouge jaunâtre laisse suinter une sérosité plus ou moins sanguinolente. L'ulcération repose sur des tissus infiltrés et œdémateux, légèrement surélevés, résistant à la palpation, mais ne présentant pas l'induration caractéristique du chancre du Chimpanzé (Finger et Landsteiner). Les lésions sont

quelquefois très étendues, pouvant intéresser les deux régions sourcilières et une partie de front (fig. 6). Au bout d'un temps variant de dix jours à quelques semaines, commence la période de réparation qui débute par la disparition des phénomènes inflammatoires, pour aboutir à une cicatrisation complète.

Tels sont les caractères et l'évolution qu'on observe le plus

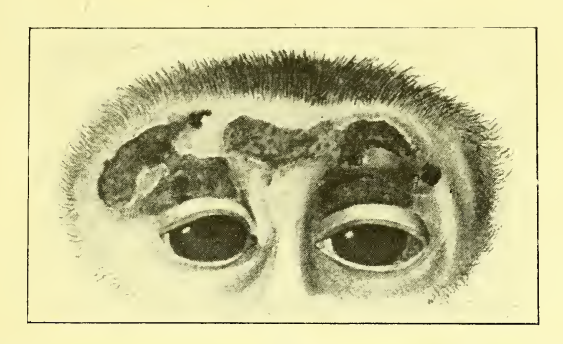


Fig. 6. — Chancre syphilitique du *Macacus rhesus*. (*D'après* Finger et Landsteiner.)

souvent; mais parfois, et cela surtout dans la zone génitale, le syphilome peut devenir gangreneux et être le point de départ d'une infection secondaire mortelle (Neisser). D'autres fois, au contraire, particulièrement chez le *rhesus*, espèce relativement réfractaire, l'accident primitif consiste en quelques nodules rougeâtres, plus ou moins confluents, qui se recouvrent de squames sèches, s'érodent à peine et disparaissent sans laisser de traces.

Tout spéciaux sont les caractères que présentent les lésions primaires obtenues par Thibierge et Ravaut sur le *Macacus sinicus* et le *cynomolgus* au niveau du *bord palpébral.* Après une incubation moyenne de vingt-trois jours, on observe un œdème qui peut envahir tout le bord libre de la paupière et sur lequel apparaît un véritable nodule inflammatoire, au niveau duquel les téguments deviennent rouges, puis se foncent et prennent finalement une teinte

cuivrée et brillante caractéristique. Cet accident guérit lentement sans être accompagné ni d'adénopathie, ni d'éruptions secondaires.

Il résulte de l'ensemble de ces constatations que les caractères du chancre chez les singes inférieurs, sont beaucoup moins typiques que chez l'homme et le Chimpanzé. Dans certains cas particuliers, comme chez le *rhesus*, dont le chancre offre l'aspect d'un nodule papuleux, l'analogie est encore moins nette. Aussi, pour établir un diagnostic certain, devra-t-on avoir recours à la recherche du tréponème et à l'inoculation en série. Ce sont d'ailleurs les mêmes critériums qui permettront d'éviter la confusion avec certaines manifestations tuberculeuses de la peau, décrites tout récemment chez le singe par Kraus et Kren (1). Ces auteurs ont observé chez des *rhesus* ayant reçu du virus syphilitique dans le tissu cellulaire sous-cutané, des efflorescences papuleuses des téguments ressemblant aux manifestations spécifiques, mais qui contenaient le bacille de Koch et des cellules géantes, avec absence complète du spirochète de Schaudinn.

*Adénopathie.* — L'adénopathie régionale, constante et bien apparente chez le Chimpanzé et le Gibbon, est très rare et beaucoup moins caractéristique chez les catarrhiniens inférieurs. Metchnikoff et Roux (2) l'ont rencontrée chez un *Macacus cynomolgus* et chez un *Cynocephalus hamadryas*. Ces savants ont constaté la présence d'un tout petit ganglion de la région sous-maxillaire situé du même côté que le chancre, qui intéressait l'arcade sourcilière. Finger et Landsteiner (*loc. cit.*) décrivent également une tuméfaction des ganglions inguinaux accompagnant les syphilomes de la zone génitale, mais ils ne sont pas convaincus de leur nature spécifique, car on sait que, dans cette région, les infections secondaires

(1) Kraus et Kren, *Sitzungsberichte der Kaiserl. Akad. der Wissenschaften*, in Wien. Mathem. naturw. Klasse, 1905, vol. **114**, fasc, III, p. 851.

(2) Metchnikoff et Roux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, vol. **18**, novembre, p. 658.

surajoutées sont fréquentes. Quant à Neisser (1), il pense que cèt engorgement ganglionnaire spécifique est beaucoup plus fréquent, mais qu'il est difficile à dépister. Néanmoins, nous pouvons considérer comme démontrée l'origine syphilitique de cette tuméfaction des glandes lymphatiques, car, d'une part, Neisser et ses collaborateurs ont réussi à transmettre la syphilis en inoculant à des singes sensibles le contenu de ces ganglions, et que, d'autre part, Levaditi et Manouélian ont trouvé des tréponèmes dans les coupes d'une glande lymphatique satellite du chancre.

*Accidents secondaires.* — La plupart des auteurs s'accordent à dire que la syphilis des singes inférieurs ne s'accompagne pas de manifestations secondaires. Chez aucun des nombreux catarrhiniens éloignés de l'homme, soumis à l'expérimentation par Roux et Metchnikoff, par Finger et Landsteiner, par Kraus et par Neisser, on ne remarqua d'accidents cutanés apparaissant loin du chancre et pouvant passer pour de la roséole ou des papules. Il est vrai que Neisser (2) observa parfois des nodules sur la face, mais l'inoculation de ces produits à d'autres singes ne fut pas suivie de succès. Nous ne parlerons pas ici de certaines lésions de nature nettement spécifique et qui naissent près de l'accident primaire, quelque temps après sa guérison (*récidives locales*) ; si, d'après le moment de leur apparition tardive, ces lésions peuvent être classées parmi les accidents secondaires, elles ne sont que l'expression de l'extension locale du virus et non pas la conséquence de sa généralisation par la voie sanguine. Nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur ce sujet (Voy. p. 91).

Après Hamonic (*loc. cit.*), Zabolotny (3) a prétendu avoir provoqué de vraies lésions secondaires (roséole et papules) chez des *Cynocephalus sphynx* inoculés avec du virus humain,

(1) A. Neisser, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1906, n° 1 à 3.

(2) A. Neisser, *Deutsch. mediz. Woch*, 1906, n° 3.

(3) Zabolotny, *Archives des sciences biologiques*, Saint-Pétersbourg, vol. 4 p. 155 (en russe), cité d'après Metchnikoff et Roux.

lésions qui se seraient reproduites au cours de quatre passages faits sur des animaux de la même espèce. De son côté, Siegel (1) réagit contre l'opinion générale, d'après laquelle il est impossible de provoquer des manifestations secondaires chez les singes autres que les anthropoïdes. A l'appui de ses affirmations, il rapporte trente succès obtenus sur des Macaques, et cite deux observations d'où il résulte qu'un *Macacus rhesus* présenta, en même temps qu'un engorgement ganglionnaire assez accusé et du psoriasis plantaire, une éruption de papules plates et humides sur la peau des fesses, sur la face interne des cuisses et aussi sur la muqueuse des grandes lèvres. Les mêmes lésions se reproduisirent chez un second animal qui avait reçu en injection sous-cutanée, d'abord du sang de syphilitique, et ensuite, quatre semaines plus tard, dix centimètres cubes d'une émulsion de placenta spécifique.

Mais, comme le remarque Kraus (2), les expériences de Siegel sont loin d'être probantes, et cela pour plusieurs motifs. Tout d'abord, la spécificité des lésions obtenues n'a jamais été démontrée ni par la recherche du *Treponema pallidum*, ni par l'inoculation en séries. D'un autre côté, l'auteur s'est adressé à l'espèce simienne reconnue la moins sensible et a choisi, comme porte d'entrée du virus, la *voie sous-cutanée*, méthode qui n'a donné que des résultats négatifs entre les mains des autres observateurs. Il est donc établi que *les catarrhiniens inférieurs font une syphilis atténuée et non suivie d'accidents secondaires.*

Il en est de même des *lésions tertiaires* qui n'ont jamais été observées chez les singes inférieurs, animaux qui vivent pourtant plus longtemps en captivité que les anthropoïdes. Rien ne prouve, en effet, que les altérations osseuses engendrées chez le *rhesus* et le *Cynocephalus babuin*, par Hoff-

(1) Siegel, *Berliner mediz. Gesell.*, 10 janvier 1906 ; *Berl. klin. Woch.*, 1906, n° 4, p. 110 ; *Sitzungsbericht der Gesellsch. naturforsch. Freunde*, 1906, n° 1.
(2) Kraus, *Wien. klin. Woch.*, 1905, vol. **18**, n° 41.

mann (1) et Zabolotny soient attribuables à une localisation du virus syphilitique dans le squelette. Ces lésions de carie, intéressant le frontal et situées dans le voisinage du chancre (observation de Hoffmann), peuvent fort bien être dues à l'extension d'un processus inflammatoire banal ayant pour point de départ l'ulcération spécifique, ou encore être la conséquence des traumatismes si fréquents chez les singes en cage.

Rappelons, en terminant, que la syphilis des catarrhiniens inférieurs ne se traduit, en dehors des manifestations cutanées et lymphatiques, par aucun trouble apparent des organes, ni par des lésions pouvant être constatées à la nécropsie.

## § 3. — Syphilis chez les animaux autres que le singe.

Au moment où l'expérimentation avait démontré la transmissibilité de la syphilis aux espèces simiennes, on pensait que ces espèces étaient les seules sensibles. En effet, nous avons vu que les expériences d'Adrian, de Hügel et Holzhauser et de Neisser, faites sur le porc, n'étaient nullement démonstratives, les lésions cutanées obtenues n'ayant pu être transmises en série. Actuellement, grâce aux recherches de Bertarelli et des observateurs qui sont venus confirmer ses constatations, nous savons que le singe n'est pas le seul animal qui prend la vérole, mais que le *lapin*, le *cobaye* et même la *brebis* et le *chien* réagissent également à l'inoculation du virus spécifique.

Longtemps avant Bertarelli, P. Hænsell (2) avait réussi à reproduire des lésions syphilitiques chez le lapin. Dans une première expérience, il injecta le contenu d'une gomme non ulcérée, dans la partie centrale de la cornée et dans la chambre antérieure de l'œil. Après une incubation de vingt-

(1) Hoffmann, *Verein für innere Mediz. in Berlin*, séance du 3 décembre 1906, dans *Deutsch. mediz. Woch.*, 1907, n° 2.

(2) P. Hænsell, *Graefe's Arch. f. Ophtalmol.*, vol. 27.

cinq jours, Hænsell constata l'apparition d'une iritis et un état trouble de l'humeur aqueuse, lésions qui s'accompagnèrent, neuf jours après, d'un développement de granulations ayant pour siège l'iris. Six mois après l'inoculation, des nodules apparurent sur l'iris de l'œil opposé et s'entourèrent d'un réseau vasculaire les reliant entre eux. Deux autres lapins inoculés de la même façon avec des produits de plaques muqueuses et de chancres, présentèrent soit des nodules analogues aux précédents, soit des signes d'iritis syphilitique. Hænsell réussit d'ailleurs à inoculer ces lésions à un autre animal de la même espèce.

Il n'est pas douteux, maintenant que l'on connaît les résultats démonstratifs de Bertarelli, que Hænsell obtint réellement, chez le lapin, des lésions de nature syphilitique; mais, à l'époque où elles furent publiées, ces expériences ne pouvaient être considérées comme probantes, car les seuls arguments en faveur de leur spécificité étaient la durée de l'incubation et l'unique passage réalisé par cet auteur. En effet, les manifestations oculaires enregistrées par Hænsell n'offraient rien de caractéristique et pouvaient avoir pour origine une autre cause que la vérole.

Les mêmes objections peuvent être adressées aux expériences de Siegel (1) et de Schulze (2). Ces chercheurs prétendent avoir reproduit chez des lapins auxquels ils avaient injecté du virus spécifique soit par la voie sous-cutanée, soit par irritation de l'iris, ou encore par scarification de la face interne de l'oreille, non seulement des accidents locaux, mais encore des manifestations secondaires de la peau (papules ou grosses ulcérations). Sur l'iris, seraient apparus des nodules, dont la structure histologique, examinée par Schulze, offrait une grande ressemblance avec celle des lésions syphilitiques. C'est sur cet examen et sur la présence

(1) Siegel, *Abhandl. der kgl. preuss. Akad.*, 1905; *Mediz. Klinik*, 1905, n° 56, p. 1449; *München. med. Woch.*, 1906, n° 28 et 29.

(2) Schulze, *Ziegler's Beitr. f. pathol. Anat.*, 1906, vol. **39**, p. 180.

du *Cytorrhyctes luis* dans le sang et les altérations obtenues, que Siegel et Schulze se basent pour affirmer leur nature syphilitique. Or, bien que ces auteurs aient parfois réussi à transmettre la maladie aux singes, en leur inoculant certains de ces produits, bien que dans leurs expériences (surtout celles portant sur l'œil) il y ait une part de vérité, le mode d'injection par voie sous-cutanée d'une part, et d'autre part la description d'accidents secondaires de la peau, ont jeté un certain discrédit sur l'ensemble de leurs résultats. Enfin, on sait actuellement que leur argument principal, à savoir la présence du *Cytorrhyctes luis*, n'a aucune valeur, puisqu'il est établi aujourd'hui que ce prétendu parasite, s'il existe, n'a aucun rapport avec l'infection syphilitique.

C'est à Bertarelli (1) que revient le mérite d'avoir le premier démontré, par des expériences méthodiques et précises, la transmissibilité de la syphilis au lapin. Voici, en résumé, les données qui se dégagent de ses recherches : si, à l'aide d'un couteau de Graefe, on inocule du virus spécifique humain en scarifiant profondément la cornée au voisinage du limbe, ou en l'introduisant dans la chambre antérieure de l'œil, on constate, après une incubation d'un mois à un mois et demi, l'apparition d'une kératite parenchymateuse avec érosion plus ou moins étendue (3 à 6 millimètres) de la cornée. En examinant ces lésions au microscope, après imprégnation par le procédé à l'argent, on constate une infiltration lymphocytaire des couches cornéennes voisines de l'ulcération, siégeant surtout autour des vaisseaux néoformés, et un gonflement de l'endothélium vasculaire. De plus, on trouve chaque fois une quantité considérable de tréponèmes disposés longitudinalement entre les lamelles cornéennes. Ces parasites, plus rares au niveau de l'ulcération même, dont le fond est envahi par des bactéries banales, abondent à une certaine distance de la lésion principale. Nous

(1) Bertarelli, *Rivista d'Igiene*, 1906, vol. 17 et 18.

reviendrons d'ailleurs plus loin sur cette répartition des spirochètes dans les tissus cornéens. Ajoutons que pendant la cicatrisation, il se produit du tissu fibreux qui déforme la cornée.

Selon Bertarelli, il est impossible de transmettre la maladie à coup sûr au lapin ; ainsi, dans une publication ultérieure, ce savant rapporte huit résultats positifs et sept insuccès, soit une moyenne d'environ 50 p. 100. L'auteur ne se contenta pas de reproduire la lésion spécifique chez le lapin, mais étudia aussi sa transmissibilité en série sur des individus de la même espèce (passage de cornée à cornée) et sur d'autres animaux. Dans le premier cas, il réalisa un grand nombre de transmissions et remarqua que le virus, loin de s'atténuer, montrait une certaine exagération de son activité. Ainsi, tandis qu'il est assez rare d'obtenir des lésions binoculaires en se servant de produits syphilitiques humains, cela devient la règle, si l'on a soin d'employer un virus de passage. Ce virus est d'ailleurs transmissible au *cobaye*, chez lequel on observe les mêmes lésions que chez le lapin (kératite, présence de spirochètes).

Plus intéressantes sont les expériences de Bertarelli concernant la transmission du virus du lapin au singe. Ainsi, en employant des produits provenant de lésions cornéennes de cinquième passage et en les injectant à des *Macacus cynomolgus*, soit à la cornée, soit sur la peau préalablement scarifiée, cet auteur a reproduit des manifestations typiques, kératite et chancre; ces lésions, qui contenaient des tréponèmes, inoculées à d'autres lapins, déterminèrent une infiltration syphilitique de la cornée après dix-neuf jours d'incubation. Enfin, d'après Bertarelli, comme d'après Hoffmann et Brüning (1), il est possible de contaminer le *chien* et la *brebis* par scarification cornéenne.

Il n'est donc plus douteux que la syphilis soit inoculable au lapin et à quelques autres espèces animales; la maladie

(1) Hoffmann et Brüning, *Deutsch. med. Woch.*, 1907, n° 14.

ne se traduit que par des manifestations locales intéressant spécialement l'œil, puisque ni par les voies intra-durales et veineuses, ni par inoculations cutanées, on n'a obtenu des résultats positifs, malgré les affirmations de Siegel. Ces accidents locaux ne s'accompagnent d'aucun autre symptôme; toutefois, certains troubles nerveux, se traduisant par une parésie des pattes postérieures, ont été observés par Bertarelli, sans que l'on puisse affirmer leur origine syphilitique. Ajoutons que la présence constante du *Treponema pallidum* d'une part, d'autre part l'inoculabilité en série aux individus de la même espèce et aussi aux singes, ne permettent pas de mettre en doute les résultats obtenus par le savant italien.

D'ailleurs, ces recherches furent confirmées par celles de Scherber (1), de Greef et Clausen (2), de Hoffmann (3) et de Schucht (4). Les deux premiers ne firent que reproduire les expériences de Bertarelli sans y ajouter rien de spécial, tandis que Schucht démontra la présence du virus syphilitique dans les organes d'un lapin qui avait été inoculé par scarifications cornéennes. Au dire de Neisser (5), cet auteur aurait provoqué, chez un singe, un accident primaire à la suite de l'inoculation de tissu rénal provenant de ce rongeur. C'est la seule observation de ce genre qui ait été publiée (6).

(1) Scherber, *Wien. klin. Woch.*, 1906, n° 24, p. 726; *Verhandl. der deutsch. dermat. Gesellsch. IX Kongress*, à Berne, 1907, p. 255.

(2) Greef et Clausen, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1906, n° 36, p. 1454.

(3) Hoffmann, *Dermatol. Zeitschr.*, 1906, vol. **13**, fasc. VIII, p. 561.

(4) Schucht, Cité d'après Neisser.

(5) A. Neisser, *Die experim. Syphilisforschung*, Berlin, Springer, 1906, p. 9.

(6) D'après Parodi (*Centralbl. für Bakteriolog. Orig.*, 1906, vol. **44**, fasc. V, p. 428), l'inoculation du virus spécifique dans le testicule du lapin est suivie d'une multiplication locale du tréponème; ces recherches ont été confirmées par Hoffmann (*Kongress der deutsch. dermat. Gesellsch.*, Francfort-sur-Main, juin 1908, *in Deutsch. med. Woch.*, 1908, n° 30, p. 1335), qui a obtenu une lésion papuleuse au doint inoculé. D'un autre côté, Grouven (*Mediz. Klinik*, 1908, n° 8, et *Dermatol. Zeitschr.*, 1908, vol. **15**, fasc. 4, p. 209) a observé chez un lapin atteint de kératite syphilitique, une généralisation du virus se traduisant par des manifestations contenant des tréponèmes, et localisées au nez et au prépuce. Ajoutons que, d'après Levaditi et Yamanouchi (*Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1908, vol. **64**, p. 937), il est possible d'inoculer la vérole au lapin en introduisant des fragments de cornée, riche en spirochètes, sous la muqueuse préputiale.

La transmissibilité de la syphilis au lapin par scarification de la cornée, offre un intérêt tout particulier. Elle montre d'abord l'existence d'une certaine analogie entre la vérole et la vaccine. On sait, en effet, que cette dernière peut être inoculée au lapin de la même façon que la syphilis et qu'elle engendre, après une période d'incubation plus courte (un ou deux jours), des lésions de kératite parenchymateuse diffuse avec ulcération superficielle. Cette analogie ressort également des données fournies par l'étude de l'immunité cornéenne et cutanée qui se développe à la suite de l'infection vaccinale du lapin, et qui offre plus d'un point commun avec celle de la syphilis. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce point, lorsque nous examinerons en détail cette immunité étudiée en particulier par Kraus et Volk (1) et par A. Neisser (2).

D'un autre côté, ces recherches, démontrant la susceptibilité du lapin à l'égard du virus spécifique, et aussi la conservation de ce virus par des passages en série faits chez cette espèce animale, permettent d'espérer qu'il sera possible, dans l'avenir, d'obtenir un *virus fixe* pouvant être utilisé comme vaccin. Cet espoir est d'autant plus réalisable, qu'il s'agit, dans ce cas particulier, de passages par une espèce éloignée de l'homme, et par conséquent capable d'imprimer au microbe de la vérole des modifications de vitalité et de virulence plus profondes que celles qu'il subit dans l'organisme du singe.

(1) Kraus et Volk, *Wien. klin. Woch.*, 1906, vol. **19**, n° 21.

(2) A. Neisser, *Kongress der deutsch. dermatolog. Gesellsch.*, Francfort-sur-Main, juin 1908.

## CHAPITRE III

### PORTE D'ENTRÉE DU VIRUS

Nous avons décrit, dans le chapitre précédent, l'aspect clinique et l'évolution de la syphilis expérimentale des singes et des autres animaux sensibles. Beaucoup plus importants, au point de vue théorique et pratique, sont les problèmes qui se rapportent à la pathogénie de l'infection spécifique.

L'étude de la voie de pénétration du virus syphilitique et des conditions qui y président, est particulièrement intéressante. Savoir ce qui favorise ou ce qui entrave l'envahissement de l'organisme par le microbe, c'est déterminer les conditions dans lesquelles peut se produire la contagion et les mesures à prendre pour s'en préserver.

L'expérimentation a démontré tout d'abord que la peau est, dans ses différentes régions et chez une même espèce simienne, inégalement sensible vis-à-vis du virus. Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que si chez les singes supérieurs, en particulier le Chimpanzé, tout le revêtement cutané peut être inoculé avec succès et donner lieu à la formation d'un chancre, par contre, chez les catarrhiniens inférieurs, certains points se montrent beaucoup plus sensibles que d'autres. Ainsi, chez les anthropoïdes (Chimpanzés, Gibbons, etc.), on réussit chaque fois à reproduire l'accident primaire lorsqu'on choisit l'arcade sourcilière, le bord palpébral ou la peau glabre du ventre et de la face interne des cuisses. Il n'en est pas de même chez les singes éloignés de l'homme. Chez les Macaques, par exemple, les arcades sour-

cilières et le bord libre de la paupière sont les seules régions de choix, l'inoculation au bord palpébral donnant, d'après Thibierge et Ravaut, des résultats plus constants même que la région frontale. Le Cynocéphale, à ce point de vue, se rapproche des anthropoïdes, car il a pu être inoculé avec succès dans la région abdominale.

Il serait intéressant de préciser la raison d'être de ces différences de réceptivité des diverses zones cutanées chez un même animal. On a émis à ce sujet les hypothèses les plus variées. D'après Finger et Landsteiner, cette particularité pourrait s'expliquer par des différences de structure anatomique ou, ce qui nous paraît le plus simple, par le fait que certaines régions sont plus exposées que d'autres au contact, et par conséquent à la possibilité d'être débarrassées du virus déposé à leur surface. De son côté, Neisser voit dans la *vascularisation* plus ou moins grande des divers territoires cutanés une des causes qui expliquent ces différences. On sait, en effet, que la peau qui saigne le plus facilement est celle de l'extrémité céphalique qui, d'une façon générale, est plus sensible au virus que les téguments du ventre et du thorax, lesquels sont plus anémiés. Neisser invoque en faveur de son hypothèse, le fait que les jeunes singes, dont les arcades sourcilières sont revêtues d'une peau mince, molle et peu vasculaire, sont plus résistants que les vieux animaux de la même espèce, dont le tégument des sourcils est épaissi, difficile à plisser et présente en certains points, une grande richesse vasculaire. Il explique cette résistance des jeunes animaux, mise en évidence par Metchnikoff et Roux, non pas par une immunité générale, mais par une immunité toute locale intéressant les diverses zones cutanées. L'influence favorable de la richesse vasculaire sur l'inoculabilité du virus syphilitique est rendue également probable par cette observation de Neisser : ayant déposé du virus dans une région dont l'épiderme avait été enlevé par un vésicatoire, mais dont les vaisseaux n'étaient pas intéressés, il lui a été impossible de

provoquer un accident primaire. Auparavant, Ch. Nicolle, lui aussi, avait remarqué qu'il obtenait de meilleurs résultats en rasant la peau du front avec un rasoir peu tranchant, qui, tout en faisant une lésion très superficielle, lésait le réseau vasculaire sous-épidermique (1).

Quant à nous, nous pensons que si une légère suffusion sanguine peut faciliter la pénétration du virus, par contre, une hémorragie un peu forte peut l'empêcher. On comprend, en effet, facilement comment la formation d'un petit caillot au niveau de l'ouverture vasculaire, peut emprisonner et retenir longtemps sur place le *Treponema pallidum*. Il ne serait pas impossible, d'ailleurs, que la sérosité et la fibrine qui recouvrent les points scarifiés, ne soient momentanément un milieu favorable pour la conservation ou même le développement du parasite.

Nous venons de voir les différences de sensibilité suivant les diverses zones de la peau; mais, dans une même région, on constate également une réceptivité très variable, suivant que le virus est déposé dans une couche plus ou moins profonde du revêtement cutané. La méthode la plus habituelle, donnant, chez le Chimpanzé, des résultats constants, consiste à scarifier superficiellement l'épiderme et à y déposer le virus par frottement. A côté de ce procédé, Finger et Landsteiner ont proposé de pratiquer *sous l'épiderme*, c'est-à-dire dans la couche toute superficielle du derme, de petites poches dans lesquelles on introduit le virus en quantité abondante. Cette méthode leur a permis de vaincre la résistance naturelle de certains singes et d'obtenir ainsi un pourcentage supérieur à celui de leurs prédécesseurs. Leur succès s'explique, à notre avis, beaucoup plus par le mode d'inoculation que par le choix de la région intéressée. L'accumulation en un point précis et bien circonscrit, d'une forte quantité de matière virulente, assure, plus que le simple étalement en surface, sa pullulation et, par

(1) C'est d'ailleurs là un excellent moyen pour inoculer la vaccine sur la peau des lapins.

suite, l'éclosion d'un accident primaire plus intense et plus caractéristique. Quoi qu'il en soit, l'ensemble de ces recherches montre suffisamment que l'*épiderme* et les *couches superficielles du derme sont l'endroit de prédilection pour la pullulation du microbe de la syphilis.*

Il n'en est pas de même du *tissu cellulaire sous-cutané* qui, d'après tous les observateurs, *ne réagit d'aucune façon à l'égard du virus spécifique.* Que l'on injecte sous la peau des singes sensibles (anthropoïdes ou simiens inférieurs) du suc d'accident primaire ou de condylome, du sang syphilitique ou des émulsions d'organes de singes syphilisés (1), comme le firent Neisser et d'autres, les résultats sont les mêmes : *on n'obtient ni chancre, ni immunisation de l'organisme vis-à-vis d'une nouvelle infection spécifique.* Ainsi Neisser, dans 51 cas d'injections sous-cutanées, n'eut aucun résultat positif ; 33 singes se montrèrent sensibles à une nouvelle inoculation par voie épidermique et certains d'entre eux, qui résistèrent à une première scarification, réagirent à une seconde. Ceci prouve que dans la grande majorité des cas, l'introduction du matériel infectieux dans le tissu sous-cutané ne confère aucune immunité ni locale, ni générale. Il est vrai que parmi les animaux qui servirent aux expériences de Neisser, il y en eut un certain nombre (13), qui opposèrent une résistance absolue à toutes les inoculations d'épreuve. Mais cette constatation, comme le fait remarquer Neisser lui-même, ne saurait être invoquée en faveur de l'influence immunisante des injections sous-cutanées, car le fait pourrait fort bien dépendre d'une immunité naturelle individuelle, encore assez fréquente chez les singes inférieurs.

Il est à remarquer pourtant que l'absence d'accident local à la suite de l'injection sous-cutanée, n'exclut pas la possibilité de la pénétration du virus dans les organes et, par conséquent, l'existence d'une infection généralisée sans

(1) Nous verrons que ces organes contiennent du virus syphilitique inoculable par la voie épidermique.

manifestations extérieures. Afin de résoudre ce problème, Neisser sacrifia à divers moments des animaux injectés sous la peau et inocula leurs organes à des singes neufs (scarifications cutanées). Sur dix expériences, huit fois ces organes se sont montrés stériles; mais dans deux autres cas (il s'agissait de deux *Macacus cynomolgus*), la rate et la moelle osseuse donnèrent lieu à l'apparition d'un chancre typique. Malgré ces deux résultats exceptionnels, il y a lieu de conclure que *le microbe de la syphilis, introduit dans le tissu sous-cutané des singes sensibles, y subit une destruction complète et ne pénètre pas dans les organes profonds.* En effet, comme le reconnaît Neisser lui-même, dans ces deux expériences positives, l'accident primaire qui suivit l'inoculation de la rate et de la moelle osseuse survint après une incubation d'une durée inusitée, de sorte que la lésion a pu fort bien être le résultat d'une infection accidentelle indépendante de l'inoculation des organes. D'un autre côté, rien ne prouve que quelques tréponèmes n'aient été déposés dans l'épiderme, où ils ont pu déterminer un chancre à manifestations discrètes, passées inaperçues.

Il nous reste à expliquer cette innocuité de l'injection sous-cutanée. Plusieurs hypothèses ont été formulées à ce sujet, mais à l'heure actuelle on n'a pu résoudre ce problème d'une façon bien satisfaisante. Pour Neisser, le virus introduit sous la peau serait détruit par des principes bactéricides qui n'agiraient pas d'une façon aussi efficace dans les couches superficielles du derme. Il serait également possible, d'après ce savant, qu'il y ait une relation de cause à effet entre l'absence de développement du microbe et l'intégrité des vaisseaux. Il est évident qu'en introduisant avec précaution ce virus dans le tissu cellulaire, on lèse beaucoup moins ces vaisseaux qu'en faisant des scarifications multiples à la surface des papilles dermiques. Toutefois, ces interprétations sont peu convaincantes. Il nous paraît plus sûr de chercher la raison de cette innocuité dans des phénomènes bien connus et nette-

ment définis, c'est-à-dire les *phénomènes phagocytaires*. Nous savons que l'agent pathogène de la vérole, le *Treponema pallidum*, devient facilement la proie des phagocytes, comme cela a lieu par exemple, dans le poumon, le foie et la rate des nouveau-nés hérédo-syphilitiques, chez lesquels ont voit des macrophages et même des globules blancs polynucléaires englober et détruire ce parasite dans leur protoplasma. A ce point de vue, les spirochètes se comportent comme les autres représentants de la famille des spirilles (les spirilles de la *Tick-fever* entre autres), qui se laissent phagocyter sous l'influence des *Opsonines* contenues dans le sérum sanguin (Levaditi et Roché) (1). Or, il est très possible que l'introduction de produits syphilitiques dans le tissu cellulaire sous-cutané, provoque un appel plus considérable de leucocytes, que dans les couches superficielles de la peau. Cette réaction phagocytaire locale assurerait, dans notre hypothèse, la destruction des parasites, et expliquerait facilement l'impossibilité dans laquelle se trouve le microbe de pulluler sur place et de se généraliser (2). Quant à l'absence de vaccination observée dans ces conditions, elle n'a rien de surprenant ; en effet, le virus, ne pénétrant pas dans les organes hématopoiétiques, est incapable de déterminer la production de substances défensives.

Il en est du *revêtement muqueux* comme du revêtement cutané ; pour que l'infection se produise, il faut une solution de continuité, si minime soit-elle, qui permette la pénétration du virus. On a pu ainsi inoculer avec succès les muqueuses génitales, en particulier le pénis et le prépuce clitoridien, cela de préférence chez les singes supérieurs. Mais les résultats furent négatifs toutes les fois que les expé-

(1) LEVADITI et ROCHÉ, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1907, vol. **62**, p. 619 et p. 815.

(2) Cette hypothèse, formulée par LEVADITI en 1906 (*Folia Hæmatologica*, 1906, vol. **3**, nos 9-10), a été confirmée tout récemment par A. NEISSER (*Kongress der deutsch. dermatolog. Gesellsch.*, Francfort-sur-Main, juin 1908). Ce savant affirme que l'introduction du virus spécifique sous la peau engendre une infection généralisée chez le singe, à la condition d'empêcher la leucocytose locale et la phagocytose qui s'ensuit.

rimentateurs tentèrent de provoquer l'infection en frottant des produits spécifiques sur les muqueuses intactes [génitale, buccale, conjonctivale et amygdalienne; *cf.* Neisser (1)].

Quant à la pénétration du virus par la *voie oculaire* (cornée et chambre antérieure), elle fut étudiée surtout à l'aide d'expériences faites sur le lapin. Nous avons vu dans le chapitre précédent, les résultats obtenus sur cette espèce animale par Bertarelli, ainsi que par les auteurs qui ont confirmé ses recherches. Chez le singe, il semble que la voie cornéenne se prête moins bien à la pénétration du parasite que le revêtement cutané. C'est là du moins l'opinion de Neisser et de ses collaborateurs. Toutefois, Hoffmann (2), après Salmon (3), a réussi à obtenir, après une incubation de quatre semaines, une kératite typique, en injectant dans la chambre antérieure de l'œil d'un *Cercocebus fuliginosus* un fragment de ganglion syphilitique.

D'un intérêt tout à fait spécial sont les résultats obtenus à la suite de tentatives faites pour transmettre la syphilis par les voies *intraveineuse* et *intrapéritonéale.* Tous les essais sont restés jusqu'à ce jour absolument infructueux (4). De même que pour le tissu cellulaire sous-cutané, l'*introduction du microbe de la vérole dans les veines ou dans le péritoine ne détermine aucune manifestation spécifique apparente, ni aucune immunité consécutive* (Neisser, Baermann et Halberstädter). Ces résultats peuvent paraître paradoxaux, surtout si l'on songe que l'agent de la syphilis appartient à la famille des microorganismes spirillés, lesquels manifestent précisément une préférence marquée pour le milieu sanguin. Ils ne peuvent cependant être mis en doute et se trouvent confirmés par les nouvelles études microbiologiques de la syphilis acquise,

(1) A. Neisser, *Die experimentelle Syphilisforschung*, Berlin, Springer, 1906.

(2) Hoffmann, *Dermat. Zeitschrift*, 1906, vol. **13**, fasc. VIII, p. 561.

(3) Salmon, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1904, vol. **56**, 11 juin, p. 953-955.

(4) D'après les recherches toutes récentes de Neisser (*Kongress der deutsch. dermatolog. Gesellsch.*, Francfort-sur-Main, juin 1908), l'introduction du virus dans les veines serait suivie d'une infection généralisée'

qui ont montré l'extrême rareté du tréponème dans le sang, même pendant les périodes aiguës de la maladie. Il semble donc que ce microbe se heurte, dans le système circulatoire et dans le péritoine, à des moyens de défense qu'il ne rencontre pas au même degré ailleurs.

En dehors de ces voies par lesquelles on introduit habituellement les produits infectieux, plusieurs expérimentateurs, entre autres Neisser, essayèrent d'inoculer le virus directement dans les *organes*. Si, en déposant le microbe dans le parenchyme même d'un ganglion lymphatique préalablement sectionné, ce savant n'a obtenu ni syphilis locale, ni immunité, par contre, il fut plus heureux en se servant du *testicule*. Une première fois, Neisser observa une immunité générale sans lésion locale ; dans un second cas, il put retrouver le virus actif dans la moelle osseuse de l'animal sacrifié cinquante-six jours après l'opération. Il est intéressant de remarquer que le tissu testiculaire offre un milieu propice au développement de l'agent pathogène de la vérole, ou est tout au moins une porte d'entrée favorable. On ne peut, en effet, s'empêcher de faire un rapprochement entre cette constatation d'une part, et d'autre part la fréquence des lésions testiculaires (*orchite spécifique*) chez les syphilitiques, la présence du virus actif dans le testicule des singes infectés par voie cutanée (Neisser et ses collaborateurs), et aussi la possibilité de la transmission directe de la syphilis paternelle au rejeton, par l'intermédiaire du sperme vecteur du parasite.

De toutes ces considérations, il y a lieu de conclure que la *pénétration du virus dans l'organisme nécessite une porte d'entrée, l'agent pathogène de la syphilis étant incapable de traverser la peau et les muqueuses saines*, comme peuvent le faire certains autres microorganismes (le cocco-bacille pesteux par exemple). Mais il n'est pas nécessaire que cette porte d'entrée soit profonde ; bien au contraire, l'expérience montre que les plaies largement ouvertes et saignantes sont plutôt un obstacle à la pénétration du microbe. Nous venons de voir, en

effet, que, contrairement à l'épiderme et aux couches superficielles du derme, le tissu sous-cutané oppose une résistance efficace au tréponème pâle. Ces notions font ressortir l'*importance exceptionnelle des petites érosions superficielles et souvent méconnues dans la contagiosité de la syphilis.*

## CHAPITRE IV

### DE L'INCUBATION

On entend par incubation la période qui sépare la pénétration du virus dans l'organisme de l'apparition des premiers signes qui traduisent l'infection, c'est-à-dire, pour la syphilis, des premières manifestations de l'accident primitif.

L'observation clinique montre que, chez l'homme, cette incubation est très variable; considérée comme très courte par les anciens auteurs, puisque Diday, entre autres, parle d'un maximum de trente jours et d'un minimum de *un* jour, elle est en réalité sensiblement plus longue. Ainsi Fournier donne-t-il comme moyenne, *trente et un jours* (minimum dix-sept, maximum soixante-dix jours), et Auspitz (1) *vingt-quatre jours* (minimum dix, maximum quarante-deux jours).

Chez le singe, comme nous l'avons déjà vu, l'espace de temps qui précède l'éclosion du chancre est également variable. Ces différences peuvent dépendre d'ailleurs de la façon dont on comprend l'incubation. Si on s'accorde toujours sur son début, qui coïncide forcément avec le moment de l'introduction du virus, il est difficile de préciser exactement l'époque à laquelle elle finit. Pour Finger et Landsteiner, l'incubation se termine au moment où apparaissent les tout premiers signes qui indiquent la formation du chancre ; pour Neisser, au contraire, elle ne prend fin qu'une fois l'accident primaire nettement constitué. Néanmoins, les variations qui résultent de cette façon personnelle de calculer la durée

(1) Auspitz, *Die Lehre vom syphilitischen Kontagium*, 1866, Vienne. Cité d'après Finger et Landsteiner, *Loc. cit.*, p. 25.

de l'incubation, ne peuvent entraîner que des écarts insignifiants. Aussi les chiffres enregistrés par les différents expérimentateurs sont-ils jusqu'à un certain point comparables. Ayant déjà résumé précédemment les résultats qui découlent des expériences de Metchnikoff et Roux et de Finger et Landsteiner, nous ne ferons que les rappeler sommairement. D'après les premiers auteurs, la moyenne est de trente jours chez les singes supérieurs et de vingt-trois jours seulement chez les catarrhiniens inférieurs ; ces données concordent avec celles obtenues à Vienne, qui ne se rapportent d'ailleurs qu'aux singes éloignés de l'homme. Nous citons ici, comme complément, les observations de Neisser, sans tenir compte des variétés de singes employées :

| | | | |
|---|---|---|---|
| Incubation de | 15 à 20 jours............. | Chez | 16 animaux. |
| — | 21 à 25 — ............. | — | 12 — |
| — | 26 à 30 — ............. | — | 31 — |
| — | 31 à 35 — ............. | — | 23 — |
| — | 36 à 40 — ............. | — | 22 — |
| — | 41 à 45 — ............. | — | 13 — |
| — | 46 à 50 — ............. | — | 7 — |
| — | 51 à 55 — ............. | — | 7 — |
| — | 56 à 60 — ............. | — | 3 — |
| — | 61 à 65 — ............. | — | 4 — |

Ces résultats prouvent que si la durée moyenne de l'incubation est, dans la syphilis expérimentale, assez variable, elle se rapproche en moyenne de ce qu'elle est chez l'homme, puisqu'elle ne dépasse pas sensiblement le chiffre de trente jours, chiffre qui concorde avec ceux de Fournier et d'Auspitz. Cependant, il n'en est pas moins vrai que la variabilité de cette période, constatée chez les différentes espèces de singes, est assez marquée; elle mérite par conséquent d'attirer spécialement l'attention, et il est intéressant de rechercher si, du rapprochement de toutes ces données, il n'est pas possible de dégager certaines notions d'ordre général.

Metchnikoff et Roux font remarquer que chez les catarrhiniens inférieurs, l'incubation est manifestement

plus courte que chez les anthropoïdes. Ils essaient d'établir une relation de cause à effet entre la durée de cette incubation d'une part, et la réceptivité des diverses espèces de singes d'autre part. On remarque, en effet, que précisément les simiens les plus résistants vis-à-vis du virus syphilitique et qui jouissent par conséquent d'une certaine immunité naturelle, offrent l'incubation la plus courte. Or, ceci s'explique bien si l'on admet avec Metchnikoff (1), que le chancre, en tant que lésion locale, témoigne de l'effort fait par l'organisme pour retenir sur place les tréponèmes et se débarrasser d'eux. Mais cette hypothèse est loin d'être acceptée unanimement à l'heure actuelle.

Ainsi, d'après Neisser (2), la durée de l'incubation ne dépend ni du degré de la virulence du parasite, ni de la résistance spéciale des différentes espèces simiennes, mais seulement de la *quantité* du virus introduit. Le suc d'un même chancre humain ou simien, inoculé de la même façon à un certain nombre de singes appartenant à la même espèce, provoque des lésions qui apparaissent après des périodes d'incubation variables. Dans une expérience, huit *Macacus cynomolgus*, scarifiés avec un même virus humain, ont donné deux fois une incubation de quarante-trois jours, une fois une incubation de cinquante jours et cinq de cinquante-huit jours.

D'accord avec Finger et Landsteiner (3), nous pensons que ces différences ne dépendent pas d'une seule cause, mais que plusieurs facteurs entrent probablement en jeu. Parmi eux, les plus importants sont certainement la *résistance* inhérente à l'espèce et même particulière à chaque individu, et aussi la *virulence* du microbe.

Nous sommes encore loin de connaître dans tous ses détails

(1) Metchnikoff, Conférence faite à la Société de l'Internat des Hôpitaux de Paris, 25 mai 1905. *Arch. générales de médecine*, 1905, p. 1623.

(2) A. Neisser, *Die experimentelle Syphilisforschung*, Berlin, Springer, 1906.

(3) Finger et Landsteiner, *Sitzungsber. der Kaiserl. Akad. der Wissenschaften in Wien.*, 1905, vol. **114**, fasc. III, p. 497 ; 1906 vol. **115**, fasc. III, p. 179.

le mécanisme intime de l'incubation. Grâce aux recherches de Neisser et de ses collaborateurs (*loc. cit.*), nous savons cependant que le virus, introduit dans le derme ou l'épiderme, persiste non seulement au point inoculé, mais s'étend rapidement dans les tissus voisins. Cette notion découle d'expériences qui consistent à déposer ce virus par scarifications cutanées, et à extirper à des intervalles variables, le point scarifié. Chez six animaux, chez lesquels l'excision fut faite dix et trente minutes, deux heures, quatre heures, dix heures et douze jours après l'opération, Neisser réussit à empêcher l'éclosion du chancre. Il n'en fut pas de même dans une autre série de recherches, où, malgré l'ablation du point inoculé, il apparut une lésion primaire typique. Or, parmi les singes de la dernière série, deux furent opérés quatorze heures et même *huit heures* après l'inoculation.

Il n'est donc pas douteux que parfois presque immédiatement après l'inoculation, le tréponème se répand dans les tissus voisins. Sur quelle étendue se fait cet envahissement et par quelle voie, on ne peut le préciser. On sait cependant, qu'avant l'éclosion de tout accident local macroscopique, il existe une période que l'on peut appeler *la période des lésions histologiques*, caractérisée par la présence de modifications microscopiques assez accentuées. Elles consistent, comme l'un de nous l'a vu en collaboration avec Manouélian et Yamanouchi, en une accumulation de lymphocytes autour des vaisseaux papillaires et en un épaississement de l'endothélium vasculaire. Ces constatations abrègent donc sensiblement la durée de la période *réelle* de l'incubation ; mais elles ne la suppriment pas totalement, et il reste toujours un moment où ni macroscopiquement, ni même microscopiquement, on ne décèle rien qui puisse indiquer la réaction des tissus à l'égard du parasite.

Deux hypothèses peuvent expliquer le mécanisme intime de cette incubation réelle. D'après la première, on peut penser que le tréponème, avant d'engendrer les altérations

qui caractérisent le syphilome primaire, doit traverser un cycle évolutif analogue à celui de certains protozoaires. Cela pourrait paraître d'autant plus vraisemblable que, d'après quelques auteurs, entre autres Schaudinn et Krzysztalowicz et Siedlecki, ce parasite appartient à la famille des protistes. Mais, il faut reconnaître qu'aucun fait précis n'est venu confirmer cette conception qui, d'ailleurs, se trouve en contradiction avec les résultats enregistrés récemment par Levaditi et Yamanouchi (Voy. IIIe partie).

Il nous semble plus naturel d'admettre la seconde hypothèse, d'après laquelle *la durée de la période d'incubation est due à la lenteur de la multiplication des tréponèmes transportés dans un milieu nouveau pour eux.* Comme nous aurons l'occasion de le montrer plus loin, le spirochète est, en effet, non seulement très délicat, mais encore il se multiplie assez lentement, témoin sa rareté dans les organes de l'homme et du singe syphilisés. Ce n'est que chez les êtres peu résistants, tels les nouveau-nés hérédo-syphilitiques, et dans des conditions permettant son accoutumance, qu'il réussit à pulluler abondamment. Il est donc vraisemblable que le parasite de la syphilis, transporté d'un organisme dans l'autre, se trouve dans un milieu nouveau qui s'oppose à sa multiplication. A l'appui de cette conception, nous pouvons invoquer les recherches récentes de Metchnikoff et Roux (1) concernant les modifications subies par le virus spécifique après de nombreux passages sur les *Macacus rhesus*. Ces observateurs ont constaté qu'un virus qui, avant de passer par le *rhesus*, donnait une incubation de *dix-neuf jours*, produisait des chancres très précoces (*septième jour*), après une série de onze passages sur la même espèce simienne.

Ceci prouve qu'au fur et à mesure que l'accoutumance du microbe s'établit, sa pullulation s'opère plus rapidement,

(1) Metchnikoff et Roux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, vol. **20**, p. 784.

les lésions deviennent plus précoces et par conséquent la durée de l'incubation plus brève (1).

(1) Ceci a trait seulement à la première incubation, celle qui précède le chancre, et non pas à la seconde incubation qui sépare ce chancre des accidents secondaires et dont nous parlerons plus loin.

# CHAPITRE V

## ENVAHISSEMENT DE L'ORGANISME PAR LE VIRUS. SA PRÉSENCE DANS LES ORGANES.

Nous venons de voir comment se comporte le virus syphilitique au point d'inoculation et nous avons insisté sur la rapidité avec laquelle il s'infiltre parfois dans les tissus environnants. Il nous reste à examiner *à quelle époque* il envahit l'organisme et *par quelles voies*.

La clinique nous enseigne qu'au moment où le chancre existe, soit dès le début, soit à une période plus avancée de son évolution, le virus spécifique a déjà franchi la barrière cutanée et existe dans le sang ou les organes. En effet, l'extirpation de l'accident primaire aux différentes phases de son développement, n'empêche nullement l'éclosion des manifestations ultérieures. Si quelques praticiens sont partisans de l'ablation du chancre, ce n'est pas dans le but d'entraver la syphilis constitutionnelle, mais parce qu'ils pensent diminuer ainsi la source d'infection, en enlevant le principal foyer de pullulation du microbe.

L'expérimentation confirme et complète ces données ; elle prouve que *déjà longtemps avant l'éclosion du chancre, le virus s'est répandu dans le torrent circulatoire et, par son intermédiaire, dans les différents organes*. Le fait fut démontré par les expériences de Neisser, qui le premier eut l'idée d'inoculer à des singes le *sang* et les *organes* provenant d'animaux sacrifiés pendant la période d'incubation primaire. Cet observateur a pu constater que le sang est virulent dès le *cinquième jour*, mais ces résultats ne sont pas

constants et varient suivant la réceptivité des sujets d'épreuve. Voici un tableau emprunté à Neisser (1), où l'on voit à côté de la date où le sang fut prélevé, celle de l'apparition du chancre chez les mêmes animaux :

| NOMBRE DE JOURS écoulés depuis le moment de l'inoculation jusqu'à celui de la saignée. | DURÉE DE L'INCUBATION du chancre des animaux ayant fourni le sang. | NOMBRE DE JOURS écoulés depuis la saignée jusqu'à l'apparition du chancre. |
|---|---|---|
| 5 | 22 | 17 |
| 8 | 28 | 20 |
| 14 | 36 | 22 |
| 15 | 20 | 5 |
| 15 | 28 | 13 |
| 18 | 40 | 22 |
| 23 | 36 | 13 |
| 23 | 49 | 26 |
| 23 | 70 | 47 |

Le sang n'est pas d'ailleurs seul à contenir le principe virulent, car le même expérimentateur a pu montrer qu'à des époques variables au cours de l'incubation, certains organes peuvent transmettre la maladie. Il cite à ce sujet des expériences prouvant que la *rate* contient du virus actif déjà *quatorze jours* après l'inoculation cutanée. A plus forte raison ces organes sont-ils nettement virulents après l'apparition de l'accident primitif, comme l'a démontré Neisser à la suite de recherches dont les détails seront exposés plus loin.

Il est donc certain que le virus syphilitique abandonne rapidement l'endroit où il a été déposé, pour se répandre dans l'organisme. Quelles voies suit-il dans cette marche envahissante? Les syphiligraphes, se basant sur des arguments cliniques et anatomo-pathologiques, ont incriminé tantôt *la voie sanguine*, tantôt la *voie lymphatique*, ou bien les deux à la fois. L'expérimentation est venue confirmer en partie ces faits. Elle a mis en lumière l'importance de la

(1) A. Neisser, *Die experimentelle Syphilisforschung*, Berlin, Springer, 1906.

circulation lymphatique comme moyen de transport, en prouvant la présence du virus dans les ganglions plus ou moins éloignés de la porte d'entrée. Sans insister sur ce point, traité ailleurs, nous rappellerons les résultats positifs obtenus par Hoffmann, par Metchnikoff et Roux, par Finger et Landsteiner, et par Neisser et ses collaborateurs qui se sont servis de ganglions provenant de l'homme ou du singe. L'étude expérimentale a également mis en lumière le rôle de la circulation sanguine, comme le prouvent les recherches démonstratives publiées par Neisser. De son côté, l'examen histopathologique du chancre dans ses rapports avec le *Treponema pallidum*, a sanctionné pleinement ces notions expérimentales. Grâce à l'emploi des méthodes à l'argent, on a pu découvrir les spirochètes non seulement à l'intérieur des vaisseaux, disséminés parmi les hématies [Levaditi et Manouélian (1), Queyrat et Levaditi (2)], mais aussi dans les espaces lymphatiques dilatés qui sillonnent le tissu chancreux. On doit donc conclure de ces faits que *l'agent pathogène de la vérole se répand dans l'organisme et par la voie sanguine et peut-être, de préférence, par la voie lymphatique.*

Un des problèmes les plus intéressants que la clinique n'a jamais pu que poser, et sur lequel l'expérimentation a jeté une certaine lumière, est celui de savoir *où se loge le virus syphilitique pendant la période floride de la maladie et surtout pendant les accalmies qui séparent les poussées aiguës.* C'est encore à Neisser (3) et à ses collaborateurs, Baermann et Halberstädter, que l'on doit de précieux renseignements à ce sujet. En se servant de la méthode employée pour l'étude de l'infectiosité du sang, ces observateurs ont démontré que de tous les organes provenant de singes syphilisés, la *moelle osseuse*, la *rate*, les *gan-*

(1) Levaditi et Manouélian, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1905, vol. **59**, p. 527.

(2) Queyrat et Levaditi, *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 30 mars 1906.

(3) A. Neisser, *Die experimentelle Syphilisforschung*, Berlin, Springer, 1906.

*glions lymphatiques* et le *testicule* sont seuls capables de transmettre l'infection par scarifications cutanées. Ils examinèrent des simiens appartenant à peu près à toutes les espèces sensibles : Gibbons, Orang-outangs et singes inférieurs. Chez ces derniers, il fut plus facile de déceler le virus actif dans les organes que chez les anthropoïdes. Parmi les catarrhiniens éloignés de l'homme dont les tissus furent examinés, 59 avaient été inoculés avec des produits syphilitiques humains et 34 avec du virus simien de passage. C'est dans la première série que le pourcentage des résultats positifs fut le plus fort (56 p. 100 au lieu de 47 p. 100), ce qui semble prouver que la généralisation de l'agent pathogène de la vérole est plus fréquente chez les animaux ayant reçu du virus provenant de l'homme. Voici un tableau qui montre la fréquence de ce virus dans les différents organes doués de pouvoir infectieux :

| Expériences. | Inoculations positives. | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Rate. | Moelle osseuse. | Ganglions. | Testicule. |
| 5 | 4 | 3 | 2 | 3 |
| 6 | 4 | 6 | 2 | » |
| 6 | 2 | 2 | » | 3 |
| 29 | 20 | 29 | » | » |
| 46 | 30 | 40 | 4 | 6 |

Ce tableau montre que la rate et surtout la moelle osseuse sont les organes qui renferment le plus souvent le germe infectieux. Il prouve d'autre part que, *exception faite pour le testicule, c'est dans les tissus hématopoiétiques que vient se loger de préférence le Treponema pallidum.*

Ces conclusions permettent quelques réflexions au sujet du mécanisme de la conservation du virus pendant les périodes qui séparent les trois principales étapes de la syphilis. On ne peut s'empêcher de faire un rapprochement entre la richesse de ces organes en globules blancs et la présence dans leur intimité, pendant un temps quelquefois très long, de trépo-

nèmes virulents (Neisser constata l'infectiosité des organes jusqu'à *deux-cent quatre-vingt-trois jours* après l'inoculation). Par analogie avec ce qui se passe dans d'autres processus infectieux (cas des lapins immunisés contre le choléra des poules par exemple), on peut penser que certains leucocytes de la rate et de la moelle osseuse englobent le parasite, mais ne parviennent pas à le détruire complètement. Ils réussissent néanmoins à le mettre momentanément dans l'impossibilité d'agir et de se généraliser jusqu'au jour où, pour une cause encore ignorée, il pullule de nouveau et devient la source de nouveaux accidents. D'autre part, il y a lieu de remarquer que ce sont précisément les tissus où se loge de préférence le virus de la syphilis, qui, d'une façon générale, se chargent d'élaborer les anticorps spécifiques. Il est en effet admis actuellement, à la suite des expériences de Pfeiffer et Marx, de Deutsch, de Wassermann, de Levaditi, que les anticorps cholériques, typhiques, pneumococciques et spirillolytiques sont fabriqués par la rate, les ganglions lymphatiques et surtout par la moelle osseuse, puisque c'est dans ces tissus qu'ils apparaissent avant qu'on puisse les déceler dans le sang.

Non moins intéressante est la constatation du virus dans le *testicule* des singes syphilisés. Elle prouve son affinité pour les glandes génitales et concorde avec ce que nous venons de dire au sujet de l'inoculabilité de la syphilis dans l'organe séminal. Cette question se rattache d'ailleurs intimement au mécanisme de la transmission héréditaire directe de la syphilis paternelle au rejeton. Étant donné que, même en dehors de toute manifestation spécifique apparente, le virus existe dans le tissu testiculaire et est capable, comme l'ont démontré Finger et Landsteiner, de passer dans le sperme, il en résulte que l'infection peut être transmise aux descendants sans engendrer l'accident primaire chez la femme. Il s'agit, dans l'espèce, d'une inoculation ovulaire produite par le sperme vecteur du parasite.

En dehors de ces données concernant le mécanisme de la conservation du microbe et l'hérédité syphilitique, ces expériences permettent de formuler quelques conclusions au sujet de l'opportunité de l'excision du chancre. Il est évident, que, très longtemps avant l'éclosion de l'accident primaire, le virus spécifique s'est déjà répandu dans l'organisme par l'intermédiaire de la circulation sanguine et lymphatique et s'est logé dans les tissus hématopoiétiques. L'extirpation du syphilome primaire ne peut donc empêcher nullement la généralisation de l'infection, puisque l'envahissement est déjà accompli au moment où cette opération peut être pratiquement tentée. Si elle a l'avantage de supprimer un des principaux foyers riches en microbes, elle offre l'inconvénient d'ouvrir de nombreux vaisseaux et de faciliter ainsi une nouvelle invasion de tréponèmes dans le torrent circulatoire.

Quant à la forme sous laquelle peut se conserver l'agent pathogène de la vérole dans l'intimité des organes et quant à ses rapports avec les tissus, c'est là une question que nous traiterons en détail dans la troisième partie de cet ouvrage. Rappelons ici que Schaudinn et Zabolotny ont réussi soit sur des frottis, soit sur des coupes imprégnées à l'argent, à déceler des tréponèmes typiques dans la rate de l'homme et des singes syphilisés.

# CHAPITRE VI

## INFECTIOSITÉ DES DIVERS PRODUITS DE L'HOMME ET DES ANIMAUX SYPHILISÉS.

### § I. — Infectiosité des manifestations cutanées et muqueuses primaires et secondaires.

La clinique nous apprend que le chancre, ainsi que les accidents cutanés et muqueux de la période secondaire, contiennent le virus spécifique en abondance. Nous savons d'ailleurs que ces lésions sont la source la plus fréquente de contagion. L'expérimentation, de son côté, confirme ces notions en démontrant que non seulement les produits spécifiques humains, mais aussi ceux provenant du singe, possèdent ce caractère infectieux. Ainsi elle prouve que parmi ceux-ci, le *chancre*, de même que *les syphilides papulo-squameuses* et les *plaques muqueuses* du Chimpanzé et du Gibbon, sont capables de transmettre la maladie à des animaux sensibles, comme il résulte des expériences de Metchnikoff et Roux et de Neisser. Il en est de même des *ganglions* correspondant au siège de l'accident primaire, ganglions dont l'infectiosité fut mise en évidence par les recherches des auteurs précédents, de Finger et Landsteiner (*loc. cit.*), et de Hoffmann (1) (singes inférieurs). Ce dernier a montré que, chez l'homme, les glandes lymphatiques contiennent du virus actif à une époque très précoce, avant même que le chancre soit suffisamment développé pour permettre un diagnostic sûr. D'un autre côté,

(1) Hoffmann, *Dermat. Zeitsch.*, 1906, vol. **13**, fasc. VIII, p. 561.

Finger et Landsteiner ont constaté le pouvoir infectieux non seulement des glandes lymphatiques régionnaires, mais aussi d'un ganglion situé très loin de l'accident primitif (ganglion cubital dans un cas de chancre de la verge), fait qui apporte une confirmation de plus en faveur de l'extension du virus spécifique par la voie lymphatique.

## § 2. — Infectiosité des lésions tertiaires.

Beaucoup plus importantes sont les recherches faites sur le pouvoir infectieux des manifestations tertiaires. Avant la période expérimentale, on pensait que ces lésions étaient dépourvues de virulence et incapables de transmettre la maladie par contagion. Contrairement à ces données d'ordre clinique, l'étude expérimentale montra que si les accidents tertiaires ne sont pas très riches en virus, ils peuvent néanmoins en contenir suffisamment pour provoquer une lésion primaire typique chez des singes sensibles. Salmon (1), le premier, étudia cette question à l'Institut Pasteur et aboutit à des résultats qui semblaient démontrer la stérilité des gommes syphilitiques. Il inocula à un *Macacus cynomolgus* et à un *Macacus sinicus* le pus d'une vaste ulcération gommeuse existant chez un individu dont la vérole datait de huit ans et qui n'avait subi aucun traitement depuis sept ans. L'inoculation, faite par scarifications superficielles, intéressait plusieurs zones cutanées et plus spécialement l'arcade sourcilière. Aucun des animaux ne présenta la moindre trace de chancre au cours des soixante-dix jours pendant lesquels ils furent observés. A ce moment, on essaya leur réceptivité à l'aide d'une nouvelle inoculation d'un virus pris cette fois sur un malade atteint de syphilis secondaire (papules lenticulaires sèches). Un des singes succomba quelques jours plus tard; l'autre (*Macacus cynomolgus*) présenta,

(1) Salmon, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1904. *La Syphilis*, 1904, vol. 2, n° 6, p. 404.

après une période d'incubation ordinaire, deux chancres typiques sur la conjonctive palpébrale, avec adénopathie sous-maxillaire du côté correspondant. Salmon conclut de ces recherches que les gommes syphilitiques non seulement sont incapables de transmettre l'infection spécifique, mais encore ne confèrent aucune immunité.

Malgré la netteté de ces résultats, on ne pouvait considérer la question comme définitivement résolue. De ces deux expériences, la seconde seule semble avoir une apparence de valeur démonstrative. Toutefois, si l'animal s'est montré résistant à l'inoculation de produits tertiaires et sensible à celle des lésions secondaires, cela pouvait fort bien tenir à une certaine immunité passagère; on rencontre, en effet, assez souvent des singes qui réagissent à une seconde inoculation, quoiqu'ayant résisté à une première tentative. D'un autre côté, Salmon s'est servi, comme matériel infectieux, du pus prélevé au centre d'une lésion ulcérée. Or, on sait actuellement, grâce aux études microbiologiques et histo-pathologiques des accidents primaires, secondaires et tertiaires, qu'il y a un certain antagonisme entre la présence du *Treponema pallidum* et la pullulation des agents d'infection banale. Nous verrons plus loin que si les tissus syphilitiques situés à distance de la zone ulcérée et infectée secondairement, abondent en spirochètes, ces derniers, par contre, sont totalement absents au voisinage immédiat des parties nécrosées et purulentes. Il en résulte que les expériences de Salmon auraient pu fournir d'autres indications, si, au lieu d'employer le pus d'une ulcération gommeuse, l'auteur avait prélevé soit un fragment de tissu périphérique, soit, mieux encore, le contenu d'une gomme complètement fermée.

Les recherches plus récentes de Finger et Landsteiner (1), qui ne sont pas passibles des objections précédentes, ont abouti à des résultats tout opposés. Ces observa-

(1) Finger et Landsteiner, *Sitzungsbericht. der Kaiserl. Akad. der Wissenschaften* in Wien, 1905, vol. **114**, fasc. III, p. 497.

teurs se sont servis de produits tertiaires pris chez une malade syphilitique depuis dix-sept ans et qui présentait, à l'extrémité supérieure du tibia, une lésion gommeuse fermée, avec ramollissement central et nettement fluctuante. Après avoir incisé aseptiquement cette gomme et en avoir raclé le contenu, ils l'inoculèrent, après broyage, à un *Cynocephalus hamadryas* au niveau de l'arcade sourcilière (par le procédé des poches et aussi par scarifications). Au bout de vingt jours, l'animal présenta, au point inoculé, les premiers signes d'un chancre qui évolua normalement et dont l'aspect histologique prouvait sa nature syphilitique. Il fut d'ailleurs réfractaire à une nouvelle inoculation faite avec un virus provenant de papules secondaires humaines.

Ce résultat a été confirmé par Neisser, Bærmann et Halberstädter (1), qui, deux fois sur trois, ont réussi à démontrer l'infectiosité des gommes complètement fermées. Dans les deux expériences positives faites sur un Gibbon et un Macaque, l'incubation de l'accident primaire fut exceptionnellement longue, ce qui laisse penser sinon à une atténuation du virus syphilitique tertiaire, du moins à la rareté de l'agent pathogène dans ces produits. Malheureusement, les auteurs ne purent préciser l'âge de l'infection syphilitique des malades qui fournirent le matériel d'expérimentation. Plus tard, Neisser (2) a rapporté de nouvelles expériences faites à Breslau, dont les résultats ont été complètement négatifs.

Après ces recherches, signalons celles plus récentes de Finger et Landsteiner (3) qui, dans deux cas de syphilis tertiaire typique, ont réussi à prouver l'existence du virus actif. Voici d'ailleurs les détails de ces expériences :

Un individu âgé de cinquante-trois ans et syphilitique depuis douze ans, présentait, en dehors de plusieurs ulcéra-

(1) A. Neisser, Bærmann et Halberstædter, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1906, nos 1 à 3.

(2) A. Neisser, *Die experim. Syphilisforschung*, Berlin, Springer, 1906, p. 28.

(3) Finger et Landsteiner, *Sitzungsber., der Kaiserl. Akad. der Wissenschaften in Wien.*, 1906, vol. **115**, fasc. III, p. 497.

tions tertiaires sur le cuir chevelu, deux gommes fluctuantes et complètement fermées. Après incision aseptique de ces gommes, on évacua leur contenu et on racla l'infiltration de la zone périphérique; des particules provenant de ce raclage furent inoculées par le procédé des poches, à l'arcade sourcilière et au bord palpébral d'un *Cynocephalus hamadryas*. Après une incubation de vingt et un jours, apparurent trois nodules qui se couvrirent bientôt de quames et s'ulcérèrent. L'aspect histologique de ces efflorescences montra leur complète analogie avec l'accident primaire habituel du singe.

Dans la seconde observation, il s'agit d'un malade âgé de trente-deux ans et syphilitique depuis trois ans, qui présentait, en plus de tubercules cutanés tertiaires, deux gommes fermées. Le contenu, prélevé de la même façon, fut inoculé à un *Macacus rhesus* et donna lieu, après une incubation d'environ un mois, à l'éclosion de quelques petits nodules qui disparurent rapidement (1).

Citons, pour être complet, les constatations recueillies tout dernièrement par Hoffmann (2) et par Buschke et Fischer (3). Le premier inocula un singe (dont il ne précise pas l'espèce) avec des produits prélevés sur le bord d'une *syphilide tertiaire ulcéreuse* typique ; l'animal présenta, vingt-sept jours après, un accident local serpigineux qui put être transmis en série. Il obtint un résultat négatif avec une *syphilide tertiaire papuleuse* excisée chez un autre malade. Buschke et Fischer se sont servis de tissus provenant d'une *syphilide tertiaire ulcéreuse* extirpée chez un sujet syphilitique depuis dix-sept ans et traité à plusieurs reprises. Le Macaque réagit au bout de dix-huit jours, par une lésion locale de l'arcade sourcilière, lésion dont l'examen histo-

(1) Étant donnée la fugacité de ces lésions, les auteurs hésitent à affirmer leur nature syphilitique.

(2) Hoffmann, *Dermat. Zeitschrift*, 1906, vol. **13**, fasc. VIII, p. 562.

(3) Buschke et Fischer, *Mediz. Klin.*, septembre 1906.

logique démontra la nature spécifique et qui conféra une immunité absolue (réinoculation d'épreuve avec papules humides).

Toutes ces observations nous instruisent sur la présence et la distribution du virus dans les différentes manifestations de la syphilis tertiaire habituelle. Mais dans les *formes graves*, dites *malignes*, où les accidents se précipitent sans présenter les périodes d'accalmie habituelles et se caractérisent par leur tendance à l'ulcération et à l'envahissement rapide des tissus, l'inoculabilité des lésions n'a pas fait le sujet d'une étude suivie. Deux expériences seulement, réalisées en Allemagne par Buschke et Fischer, nous donnent quelques renseignements sur le pouvoir infectieux de ces lésions. Elles tendent à prouver que si les syphilides pustuleuses malignes contiennent du virus, celui-ci ne semble pas être très abondant, ni très actif, puisque les animaux inoculés ont réagi de la même façon que vis-à-vis d'un virus spécifique ordinaire. Cette malignité semble donc s'expliquer plutôt par une sensibilité spéciale de certains individus, ou par une association microbienne, que par une exagération de la virulence de l'agent pathogène.

Il résulte de l'ensemble de ces recherches que, contrairement à ce que nous enseigne la clinique, *les manifestations tertiaires jouissent d'un pouvoir infectieux très net et peuvent être contagieuses*. Il faut remarquer cependant que si le virus existe indubitablement dans ces lésions, il n'y est pas abondant, puisque dans la majorité des cas, ces accidents ont été incapables de provoquer la maladie chez le singe.

Doit-on attribuer ce faible pouvoir infectieux à la qualité ou à la quantité des parasites ? Rien ne permet d'être affirmatif; cependant, quelques faits tendent à prouver que la virulence des tréponèmes n'a subi aucune modification appréciable, puisque la lésion engendrée par ce virus ne diffère ni en plus ni en moins de celle qu'on obtient

lorsqu'on se sert de produits primaires ou secondaires. C'est donc plutôt la rareté de l'agent pathogène dans les gommes et les syphilides ulcéreuses tertiaires qui paraît le mieux expliquer leur faible contagiosité. Nous savons d'ailleurs, que pour réaliser leur inoculabilité, il faut employer une grande quantité de produits infectieux et que l'examen microscopique a montré, lui aussi, leur pauvreté en tréponèmes.

Quant à l'hypothèse d'une forme spéciale du parasite, propre au tertiarisme, hypothèse envisagée par Buschke et Fischer, elle nous semble invraisemblable, surtout depuis la constatation de spirochètes typiques dans l'intimité de ces tissus.

## § 3. — Infectiosité des produits de l'hérédo-syphilis.

D'après les résultats positifs obtenus, comme nous venons de le voir, par l'inoculation des lésions syphilitiques primaires, secondaires et tertiaires du singe et de l'homme, il est facile de prévoir le pouvoir infectieux des différents produits provenant d'enfants hérédo-syphilitiques. Nous savons, en effet, que grâce à son accoutumance et grâce aussi à la faible résistance de l'organisme, le tréponème est, chez les spécifiques héréditaires, dans les meilleures conditions pour pulluler et exalter sa virulence. Aussi les quelques expériences faites à ce sujet, entre autres celles de Neisser et de ses collaborateurs, ont-elles montré que non seulement les organes reconnus très riches en parasites par l'examen microscopique, mais aussi le *mucus nasal* des enfants atteints de *coryza syphilitique*, sont capables de transmettre la vérole aux singes sensibles (trois expériences).

## § 4. — Infectiosité du sang.

Les cliniciens se sont demandé depuis longtemps si le sang charrie le virus syphilitique au cours des diverses manifesta-

tions spécifiques. Hoffmann (1), qui s'est adressé tout récemment à l'expérimentation pour élucider cette question, donne un aperçu historique de ce qui avait été fait avant lui. Nous croyons utile de le rappeler en quelques mots.

Waller (2), pour combattre l'opinion de Ricord qui affirmait que les manifestations secondaires sont dépourvues de virulence, recherche si le sang des syphilitiques en puissance d'accidents, est capable de transmettre la maladie lorsqu'il est inoculé à l'homme sain. Il fit trois expériences concluantes, dont voici un exemple : Après avoir prélevé du sang par des ventouses chez une fillette présentant des accidents secondaires, il l'inocula, par application de charpie imbibée de ce sang, dans la plaie préalablement scarifiée d'un enfant atteint de lupus. Trente-quatre jours après, parurent deux tubercules d'un rouge pâle qui s'indurèrent et s'ulcérèrent rapidement. Ces lésions furent suivies, après soixante-cinq jours, d'un exanthème maculeux et d'une angine spécifique. Comme Hoffmann le remarque, les expériences de Waller, malgré la concordance des résultats qu'elles ont fournis, sont passibles de quelques objections. Rien ne prouve, en effet, que les ventouses n'aient pas été placées au niveau d'un accident secondaire quelconque, et que le sang recueilli à ce niveau, ne se soit pas contaminé en traversant les lésions de la peau.

L'Anonyme du Palatinat (3) procéda d'une autre façon que Waller; il prit du sang chez une jeune fille en pleine période secondaire et le déposa sur des ulcérations de la jambe chez six individus atteints de varices. L'opération resta sans effet chez trois d'entre eux, cependant que chez les trois autres il observa l'éclosion d'éruptions maculeuses, d'ulcérations de la gorge et de papules cutanées. Aucune lésion n'apparut au point inoculé.

(1) Hoffmann, *Deutsche med. Woch.*, 1906, n° 13.

(2) Waller, *Prager Vierteljahrschr. f. prakt. Heilkunde*, 1851, vol. **29**, p. 112; vol. **31**, p. 51.

(3) Anonymus, *Aerztliches Intelligentzblatt*, 1856, p. 426.

Lindwurm (1) chercha, lui aussi, à démontrer l'infectiosité du sang syphilitique. Il prit, également au moyen de ventouses, du sang chez une femme enceinte de huit mois et qui présentait un accident primaire au niveau des organes génitaux, des ganglions inguinaux et cervicaux et des syphilides maculo-papuleuses. Il eut soin d'appliquer la ventouse sur une région cutanée absolument saine. A remarquer que quatre jours après la saignée, la malade accoucha d'un enfant qui, plus tard, fut atteint de pemphigus et mourut avec des signes manifestes de syphilis congénitale. Le sang fut injecté avec une seringue sous la peau d'une femme qui présentait une tumeur maligne. Quatre semaines après l'injection, un nodule rougeâtre se manifesta, puis s'ulcéra et se recouvrit de croûtes; il fut suivi d'une hypertrophie ganglionnaire et d'une éruption de syphilides maculo-papuleuses. Ce résultat est surprenant, si l'on songe que l'injection du sang fut faite dans le tissu cellulaire sous-cutané et si l'on se rappelle que, d'après Neisser et Metchnikoff, l'introduction du virus sous la peau des singes est inefficace. Il est possible pourtant, qu'à cause des instruments défectueux dont on se servait à cette époque, Lindwurm ait déposé une partie du virus dans une zone superficielle des téguments.

Plus démonstratives sont les recherches de Pellizzari (2), qui, en 1862, expérimenta sur trois jeunes médecins ayant voulu se prêter à l'inoculation, afin de contribuer à résoudre ce problème auquel ils s'intéressaient particulièrement. Après avoir, chez une malade en pleine syphilis secondaire, nettoyé une zone cutanée complètement dépourvue d'exanthème, Pellizzari fit une saignée de la veine céphalique et inocula le sang par scarifications au niveau du deltoïde; un seul sujet montra un accident local après vingt-six jours d'incubation et une roséole typique soixante-cinq jours plus tard.

Voici un tableau emprunté à Hoffmann, et qui résume

(1) Lindwurm, *Würzburger mediz. Zeitschrift*, 1862, vol. **3**, p. 148.
(2) Pellizzari, *Lo Sperimentale*, Florence, 1862, n° 4.

toutes les recherches positives faites sur l'homme :

**Inoculations positives de sang syphilitique faites chez l'homme (1).**

| | AUTEUR. | 1re INCUBATION. | 2e INCUBATION. |
|---|---|---|---|
| 1 | *Waller*, 1 cas | 34 jours. | 31 jours. |
| 2 | *Waller*, 2 cas | 30 jours. | 29 jours. |
| 3 | *Pfälzer Anonymus*, 1 cas | — | — |
| 4 | — — 2 cas | — | — |
| 5 | — — 3 cas | — | — |
| 6 | *Lindwurm* | Env. 25 à 26 jours. | ? |
| 7 | *Pellizzari* | — | 39 jours. |

Ces recherches montrent que *le sang, examiné à une époque assez rapprochée de l'accident primaire, renferme le virus syphilitique actif, mais la présence de ce virus est loin d'y être constante*, puisque sept seulement des dix-huit expériences faites sur l'homme, ont donné des résultats positifs (2).

Ces constatations furent confirmées par l'expérimentation sur le singe. Hoffmann (3), qui étudia le premier cette question, a publié des faits à l'abri de toute objection et qui permettent de considérer comme résolu le problème de l'infectiosité du sang syphilitique. Il opéra de la façon suivante : après désinfection soignée du pli du coude dépourvu de toute lésion syphilitique, il pratiqua une incision au niveau de la veine médiane et introduisit une canule dans ce vaisseau. Il recueillit, après avoir laissé écouler les premières gouttes, environ 5 à 10 centimètres cubes de sang et l'inocula, souvent même avant toute coagulation, à l'arcade sourcilière et au bord palpébral des singes, en ayant soin de se servir du procédé des poches sous-épidermiques. Dans d'autres cas, il eut soin de frotter ce sang pendant cinq à vingt minutes, sur

(1) Consulter, pour les détails de ces observations, l'ouvrage de Rollet : « *Traité des maladies vénériennes* », Paris, Masson, 1866.

(2) Ces données ont été confirmées par Jullien (*Festschr. für I. Neumann*, Leipzig et Vienne, 1900, p. 367), qui a publié l'observation de deux médecins s'étant inoculé la vérole par l'intermédiaire du sang, au cours d'une opération faite sur un syphilitique.

(3) Hoffmann, *Deutsche med. Woch.*, 1906, n° 13.

la peau préalablement scarifiée. Ces expériences sont au nombre de quatre, deux positives et deux négatives. Voici l'une des premières : Le sang, provenant d'un malade syphilitique depuis environ trois mois et en pleine période secondaire, fut inoculé à un *Macacus rhesus*, qui montra, au bout de dix-huit jours, des manifestations locales; extirpées quelque temps après et examinées au microscope, ces manifestations se montrèrent riches en spirochètes. L'autre expérience positive (*Cynocephalus babuin*), fut également concluante, et il en a été de même des deux recherches qui ont abouti à un résultat négatif. En effet, les singes qui ne réagirent pas à l'inoculation du sang (Cynocéphales), furent sensibles à une scarification d'épreuve faite avec un virus fourni par des accidents spécifiques cutanés. Il n'y avait donc chez eux aucune immunité naturelle.

Ces données permettent de conclure : 1° que le sang des syphilitiques peut être infectieux déjà *quarante jours* après l'inoculation, c'est-à-dire, d'après Hoffmann, deux ou trois semaines avant l'apparition de la roséole et qu'il peut garder sa virulence même six mois après le début de la maladie ; 2° que la quantité des tréponèmes circulant dans le milieu sanguin doit être relativement minime et que leur présence peut n'y être que momentanée. Nous venons de voir, en effet, que dans quelques cas (la moitié environ), il fut impossible de transmettre la syphilis par inoculation du sang.

Dans une publication ultérieure, Hoffmann (1) revient sur cette question et publie une nouvelle expérience positive, très intéressante en ce sens qu'une première inoculation, faite immédiatement après la saignée (syphilis datant de trois mois), réussit à reproduire un chancre, tandis que la seconde, pratiquée quelque temps après avec le même sang, resta sans effet. Ceci prouve l'extrême fragilité de l'agent pathogène de la vérole une fois retiré de l'organisme. (*Cf.* Salmon.)

(1) Hoffmann, *Dermat. Zeitschrift*, 1906, vol. **13**, fasc. VIII, p. 561.

A côté de ces résultats positifs, il faut citer les expériences négatives de Neisser (1) et de Finger et Landsteiner (2). Ces derniers se sont servis du sang d'un malade qui était au début de ses manifestations secondaires et de cinq autres sujets en pleine période éruptive ; aucun des animaux inoculés ne présenta le moindre signe pouvant être rapporté à l'infection spécifique. *Il n'est donc pas douteux que si, au cours de l'évolution de la syphilis, le sang se montre virulent, il ne l'est pas toujours ; sa richesse en virus est donc loin d'égaler celle des manifestations spécifiques cutanées et muqueuses.* Nous verrons au chapitre de la Microbiologie (Voy. page 250), que la recherche du spirochète dans le sang de la circulation générale confirme ces conclusions, puisqu'il est difficile et parfois même impossible d'y déceler ce parasite chez l'adulte syphilitique (3).

## § 5. — Infectiosité du sperme.

La question de l'infectiosité du sperme a depuis longtemps préoccupé les syphiligraphes. Les anciens, impressionnés par la fréquence de la contagion par les voies génitales, étaient convaincus que le sperme est un des importants vecteurs de l'agent infectieux. Ainsi Astruc (4) affirme « que la semence et les autres humeurs séminales sont les plus sujettes à être infectées du virus vénérien, à raison de l'affinité particulière qui les rend propres à en être intimement pénétrées. En effet, l'expérience prouve que la vérole se répand principalement

(1) A. Neisser, *Die experiment. Syphilisforschung*, 1906, Berlin, Springer, p. 28.

(2) Finger et Landsteiner, *Sitzungsberichte der Kaiserliche Akad. der Wissenschaft* in Wien, 1906, vol. **115**, fasc. III, p. 179.

(3) Aucun expérimentateur ne s'est occupé de l'infectiosité du sang prélevé chez les syphilitiques tertiaires. Nous ne possédons, à ce sujet, que les observations de Diday (*Gaz. méd. de Paris*, 1849, cité par Rollet), d'après lequel l'inoculation du sang de malades atteints de périostose tertiaire, faite à plusieurs individus, ne fut suivie d'aucune manifestation locale ou générale.

(4) Astruc, *De morbis veneriis*, 1736, cité par Rollet, *Dict. Encyclop.*, vol. **15**, p. 286.

par le commerce vénérien et conséquemment par le véhicule de la semence et des humeurs séminales ». Cette opinion n'est pas partagée par Hunter (1) qui, dans son « *Traité de la syphilis* », s'exprime de la façon suivante : « Ainsi on a supposé que les testicules et les vésicules séminales peuvent être affectés par la maladie, que le sperme peut devenir vénérien, communiquer la maladie à d'autres personnes et même, dans l'acte de la fécondation, produire un fœtus vérolé. Mais toutes ces hypothèses sont sans fondement ». Porter (2), au contraire, en 1857, dans son « *Essai sur l'histoire de la syphilis* », affirme que la semence d'un syphilitique peut, sans intervention de la grossesse, développer l'infection chez une femme saine. Diday soutient également la même théorie. « Le sperme, écrit-il, peut infecter directement, et le spermatozoïde, qui est l'agent de transport de la matière virulente, pénétrant jusqu'à l'ovaire, a assez de force pour infecter l'ovule de l'organisme de la femme qui le porte » (3).

La question en était là, lorsqu'en 1867, Mireur (4) plaida la cause de la non contagiosité du liquide spermatique. Dans sa thèse inaugurale intitulée : « *Essais sur l'hérédité de la syphilis* », il s'exprime de la façon suivante : « il est probable que le sperme pas plus que les autres sécrétions de l'économie, ne participe aux propriétés contagieuses du chancre, du sang et des lésions secondaires syphilitiques ». En énonçant cette probabilité, il n'était guidé par aucune observation précise. Aussi, quelques années plus tard, convaincu que l'expérimentation seule pouvait trancher la question, il se décida à avoir recours à elle et entreprit la recherche sui-

(1) Hunter, *Traité de la syphilis*, 1786, cité par Rollet, *Dict. Encyclop.*, vol. **15**, p. 287.

(2) Porter, cité par Mireur, dans les *Annales de Dermat. et de Syphilig.*, 1876-77, p. 424.

(3) Diday, *Gazette hebdomadaire*, 1864, p. 706.

(4) Mireur, *Essais sur l'hérédo-syphilis. Thèse de Paris*, 1867. *Annales de Dermat. et de Syphilig.*, 1876-1877, p. 424.

vante, l'unique tentative qui ait été faite sur l'homme :

Un malade âgé de vingt-six ans, en pleine période secondaire (le sujet était porteur d'une induration spécifique, trace de l'ancien chancre, d'adénites multiples, d'une roséole papuleuse confluente du tronc, de plaques muqueuses, etc.), et n'ayant jamais suivi de traitement, fournit le sperme qui, maintenu à une température légèrement tiède, fut inoculé immédiatement après à quatre personnes.

Les deux premières furent opérées avec une aiguille cannelée (six piqûres, trois à chaque bras). Sur la jambe droite de la troisième, on pratiqua l'ablation de l'épiderme par vésication ammoniacale, puis l'application d'un plumasseau de charpie imbibé de liquide séminal. Le pansement fut laissé en place vingt-quatre heures. Enfin, le quatrième sujet fut inoculé par le procédé employé par Pellizzari de Florence, lorsqu'il expérimenta l'infectiosité du sang sur Barglioni, Rossi et Pazzigli. A la partie supérieure et externe du bras, Mireur enleva l'épiderme par raclage et fit trois petites incisions transversales, sur lesquelles on appliqua et on laissa en contact, pendant trente-six heures, de la charpie imbibée de sperme.

A part une légère inflammation apparue chez les deux premières personnes quelques heures après l'inoculation, et qui disparut le lendemain, ces malades, suivis attentivement pendant six mois, ne présentèrent aucun accident ni local, ni constitutionnel. Malgré quelques objections, il est vrai peu fondées, Mireur conclut fermement à la *non contagiosité du sperme.*

Ces résultats ne furent confirmés qu'en partie par l'expérimentation sur les animaux. Finger et Landsteiner (1) qui, les premiers, ont entrepris cette étude, ont réussi à transmettre la vérole aux singes par inoculation du

(1) Finger et Landsteiner, *Sitzungsbericht. der Kaiserl. Akad. der Wissenschaften* in Wien, 1905, vol. **114**, fasc. III, p. 497; 1906, vol. **115**, fasc. III, p. 179.

sperme. Leurs expériences sont au nombre de trois; les voici en détail :

Le 6 novembre 1905, les auteurs recueillent du sperme chez un malade qui avait eu, quelque temps auparavant, un chancre du prépuce avec tuméfaction ganglionnaire multiple et de rares syphilides papuleuses lenticulaires. L'accident primaire avait été extirpé, de sorte que, au moment où le sperme fut recueilli, le sujet ne présentait aucune manifestation spécifique des organes génitaux (scrotum, pénis, urètre, etc.). Le liquide spermatique (1) fut obtenu par expression des vésicules séminales et de la prostate, et on eut soin d'éviter toute contamination en le faisant couler immédiatement dans un verre de montre placé au méat. Après centrifugation, Finger et Landsteiner inoculèrent le culot au niveau de l'arcade sourcilière et du pubis d'un Cynocéphale (procédé des poches sous-épidermiques). Trois semaines après, on constata les premières manifestations qui augmentèrent progressivement et se transformèrent en ulcérations légèrement indurées. Ces lésions étaient sûrement d'origine syphilitique, car l'animal, réinfecté une seconde fois, montra une résistance absolue.

Dans une autre expérience, Finger et Landsteiner ont inoculé à un *rhesus* le sperme provenant d'un malade atteint d'une orchite interstitielle double et dont la syphilis datait de trois ans. Trente-six jours après, le singe présenta quelques nodules pâles dans la zone scarifiée, lésions qui disparurent rapidement. Quant aux résultats fournis par la dernière expérience, ils sont trop douteux pour avoir quelque valeur.

A ces recherches s'ajoutent celles de Hoffmann (2) et de Neisser, Baermann, Halberstädter et Schucht (3). Le pre-

(1) A l'examen microscopique, on a constaté que ce sperme ne contenait ni sang, ni leucocytes, mais un grand nombre de spermatozoïdes vivants.

(2) Hoffmann, *Dermat. Zeitschr.*, 1906, vol. **13**, fasc. VIII, p. 561.

(3) A. Neisser, *Die experim.*, *Syphilisforsch.* Berlin, Springer, 1906.

mier essaya l'infectiosité du sperme fourni par trois malades syphilitiques depuis deux mois et demi, onze mois et un an et demi ; il eut soin d'inoculer profondément une grande quantité de liquide séminal, mais, malgré ces précautions, il n'obtint que des résultats négatifs. Il en fut de même des recherches de Neisser, qui comportent sept expériences faites avec du sperme recueilli chez des syphilitiques à toutes les périodes de la maladie.

Quoi qu'il en soit et malgré ces essais infructueux, les deux résultats positifs de Finger et Landsteiner sont suffisamment nets pour pouvoir conclure que *dans certaines conditions, difficiles à préciser, le sperme peut contenir le virus syphilitique.* Il ne nous semble pas que les remarques formulées par Hoffmann à propos de ces résultats, soient bien fondées. Cet auteur objecte, entre autres, la possibilité de l'existence, sur la paroi urétrale, de plaques muqueuses ayant pu contaminer le sperme sur son passage dans le canal. Mais il est bien difficile d'admettre la présence de ces lésions muqueuses sans troubles fonctionnels et sans suppuration, si minime soit-elle. Or, les auteurs ont bien insisté sur l'absence de cellules de pus dans le sperme employé par eux.

Au point de vue théorique, l'infectiosité du sperme est d'un intérêt capital, car elle permet de comprendre le mécanisme de la transmission de la vérole paternelle au rejeton. On sait combien il est fréquent de constater la syphilis chez un fœtus dont la mère est indemne de tout accident apparent et complètement réfractaire à l'égard d'une infection spécifique venant du dehors. La maladie, dans ces cas, n'a pu être transmise que par l'intermédiaire du liquide séminal, cela d'autant plus que le générateur n'offre pas des manifestations spécifiques contagieuses au moment de la conception. Quant à la voie par laquelle se fait cette transmission spermatique de la vérole, il est difficile de la préciser actuellement. La pénétration du tréponème dans l'ovule, facilitée peut-être par celle du spermatozoïde, est probable,

mais il n'est pas impossible que le sperme puisse contaminer l'enfant par l'intermédiaire de la mère. En effet, l'agent pathogène peut envahir l'organisme maternel soit par une érosion des muqueuses vaginale ou utérine, soit encore par l'intermédiaire des trompes et de la cavité péritonéale. Toutefois ce dernier trajet est bien improbable, puisque d'après les expériences de Neisser, l'injection intrapéritonéale du virus spécifique reste sans effet et ne confère aucune immunité. La première de nos hypothèses est donc la plus rationnelle, d'autant plus que l'examen microbiologique de l'ovule des nouveau-nés hérédo-syphilitiques a montré à Wolters et à Levaditi et Sauvage, la présence de nombreux tréponèmes dans les ovocytes, prouvant ainsi que ces parasites sont capables d'envahir les cellules germinatives. (Voy. page 310.)

De ces recherches ressort une fois de plus l'affinité marquée de l'agent pathogène de la syphilis pour le testicule. C'est dans cette glande que Neisser réussit à inoculer le virus spécifique chez le singe, et c'est dans son tissu également, ainsi que dans quelques organes hématopoiétiques, qu'on a pu le retrouver. Enfin, nous venons de voir que le sperme, prélevé même pendant des périodes d'accalmie, contient le tréponème, puisque inoculé par Finger et Landsteiner, il a transmis la maladie aux espèces simiennes.

## § 6. — Infectiosité du lait et du liquide céphalo-rachidien.

Beaucoup moins heureuses furent les recherches faites sur différents autres liquides, entre autres le lait et le liquide céphalo-rachidien. Pour ce qui concerne le premier, Finger et Landsteiner (1) ont inoculé à deux Cynomolgus du lait provenant de femmes syphilitiques, mais n'obtinrent que

(1) Finger et Landsteiner, *Sitzungsber. der Kaiserl. Akad. der Wissenschaften in Wien*, 1906, vol. **115**, fasc. III, p. 181.

des résultats négatifs. Il en fut de même du liquide céphalo-rachidien; Thibierge et Ravaut (1) firent cinq expériences en scarifiant le bord palpébral de plusieurs *Macacus rhesus* avec le culot de centrifugation du liquide cérébro-spinal prélevé chez des syphilitiques secondaires ou héréditaires; ils n'obtinrent jamais de chancre.

Hoffmann (2) fut le seul à transmettre la syphilis par l'intermédiaire de ce liquide recueilli chez un malade atteint de syphilides papuleuses confluentes. Cette unique recherche positive demande toutefois à être confirmée.

(1) Thibierge et Ravaut, *Annales de Dermat. et de Syphilig.*, juillet 1905, p. 9.
(2) Hoffmann, *Dermat. Zeitschrift*, 1906, vol. **13**, fasc. VIII, p. 561.

# CHAPITRE VII

## DE L'IMMUNITÉ. — ESSAIS DE VACCINATION, DE SÉROTHÉRAPIE ET DE PROPHYLAXIE.

### § I. — L'immunité au cours de la période primaire de la syphilis.

On entend par immunité dans la syphilis un état particulier caractérisé par l'insensibilité plus ou moins absolue du revêtement cutané et muqueux vis-à-vis de l'inoculation d'un virus capable de déterminer, chez l'homme ou l'animal sain, les accidents habituels de cette infection. Cette immunité se développe progressivement en même temps qu'évolue le processus spécifique. Quand débute-t-elle ? Quand atteint-elle son maximum et quand commence-t-elle à décroître ? Quels sont ses caractères et son mécanisme intime ? Ce sont là des questions que nous nous proposons d'élucider, en nous appuyant non seulement sur les données cliniques et l'expérimentation faite sur l'homme par les anciens observateurs, mais aussi sur les résultats des recherches modernes entreprises sur le singe.

Nous étudierons cette immunité successivement *avant*, *pendant* et *après* l'accident primaire.

A. — L'immunité avant le chancre. — Les anciens chercheurs, à la suite d'expériences faites sur l'homme, avaient remarqué qu'aucune immunité n'apparaît pendant la période d'incubation. Il est, en effet, possible de provoquer des *chancres successifs* chez un même individu, en faisant plusieurs inoculations à intervalles assez rapprochés les uns des autres.

Des observations venant à l'appui de cette constatation,

ont été publiées par Belhomme (1), Gibert (2), Wallace (3), Lindwurm (4) et Puche (5), et réunies par Sabaréanu (6) dans sa thèse (Paris 1905). Nous croyons intéressant de résumer ici quelques-unes de ces observations :

Observation de Belhomme. — Un malade scrofuleux est inoculé à quatre reprises et à plusieurs jours d'intervalle (le 5, le 6, le 11 et le 13 octobre), avec du virus syphilitique prélevé sur un chancre induré. Les lésions primaires apparurent aux points inoculés le 10 et le 14 novembre, ainsi que le 10 et le 21 janvier.

Observation de Lindwurm. — Une fille publique fut inoculée à la cuisse droite et en trois points différents, avec du suc de chancre induré ; quelques jours plus tard, la même opération fut pratiquée au bras gauche. Les traces des cinq piqûres disparurent, mais, après dix-neuf jours d'incubation pour la cuisse et vingt-quatre jours pour le bras gauche, on constata l'apparition de tubercules qui s'ulcérèrent superficiellement et se couvrirent de croûtes.

Observation de Puche. — Un homme atteint de carie osseuse, est inoculé sur la ligne blanche avec le pus d'un chancre induré datant de six semaines ; vingt-deux jours après cette première inoculation, il fut scarifié une seconde fois à la même région, mais à quelque distance, avec du suc d'un accident primaire âgé de vingt jours. Trente-neuf jours après la première inoculation et dix-sept après la seconde, apparurent aux deux points infectés, des accidents locaux qui évoluèrent comme des chancres typiques et qui furent suivis d'une éruption papuleuse généralisée.

Dans l'Observation de Wallace, les deux inoculations successives furent séparées par un intervalle de sept jours; dans celle de Gibert il s'agit de plusieurs scarifications dont deux seulement furent suivies de succès, mais l'auteur n'indique ni leur nombre, ni l'époque à laquelle elles furent pratiquées (Rollet).

*Il ressort de ces expériences, que l'organisme, déjà envahi par l'agent pathogène de la vérole, n'offre, pendant la première incubation, aucune immunité appréciable vis-à-vis d'une nouvelle inoculation de virus syphilitique.* On pourrait donc penser que, malgré la pénétration précoce du tréponème dans le sang et les tissus (*Cf.* Neisser), l'organisme ne se ressent en aucune façon de cet envahissement; sa manière de réagir à l'égard d'une nouvelle infection venue du dehors, paraît, en effet, être la même que celle d'un orga-

(1) Belhomme, *Bulletin de la Société des sciences méd.* de Lyon, 1864.

(2) Gibert, *Traité des maladies de la peau*, vol. **2**, p. 483.

(3) Wallace, *Annales Cazenave*, vol. **4**, p. 36, cité d'après Rollet, *Maladies vénériennes*, Paris, Masson, 1866, p. 514.

(4) Lindwurm, Cité d'après Rollet, *Maladies vénériennes*, p. 499.

(5) Puche, Cité d'après Rollet, *Maladies vénériennes*, p. 495.

(6) Sabaréanu, *Chancres syphilitiques successifs. Thèse de Paris*, Steinheil, 1905.

nisme normal. Certains faits, qui se trouvent d'ailleurs confirmés par l'expérimentation sur le singe et sur lesquels nous reviendrons plus loin, semblent pourtant démontrer que si, au cours de l'incubation qui précède le chancre, on ne révèle aucune immunité absolue, il s'est opéré cependant un certain changement dans la réceptivité et dans le mode de réaction. Nous venons de voir que dans l'observation de Puche, l'incubation du second accident primitif fut sensiblement plus courte que celle qui précéda le premier chancre. D'un autre côté, les savants que nous avons cités ont observé parfois certaines particularités dans l'évolution et la gravité du syphilome provoqué par l'inoculation du virus au cours de l'incubation.

Non moins intéressantes, à ce point de vue, sont les constatations des chercheurs qui étudièrent la question au moyen de l'expérimentation sur les simiens. A part quelques résultats publiés par Metchnikoff et Roux, nous possédons toute une série d'expériences précises entreprises par Finger et Landsteiner (1) à Vienne, et par Neisser (2) et ses collaborateurs à Breslau et à Batavia. Les premiers étudièrent la réceptivité du *Macacus rhesus* vis-à-vis d'une nouvelle inoculation pratiquée à des moments divers au cours de la première incubation ; voici les détails de l'une de leurs expériences :

Un *rhesus* est inoculé avec du virus syphilitique à l'arcade sourcilière gauche, le 7 décembre 1905 ; le 16 du même mois, nouvelle inoculation à l'arcade droite. Le 21 décembre on constate, à l'endroit de la première scarification, une rougeur diffuse de la peau et des nodules disséminés qui augmentèrent progressivement de volume. Le 26 décembre, on remarque à l'arcade sourcilière droite quelques rares nodules de couleur rougeâtre qui s'accroissent, mais qui n'égalent jamais ceux développés au point où fut pratiquée la première inoculation. D'ailleurs, ces nodules guérissent déjà le 15 janvier, cependant que les syphilomes de l'arcade gauche ne disparaissent que le 24 du même mois.

(1) Finger et Landsteiner, *Sitzungsbericht. der Kaiserl. Akad. der Wissenschaften* in Wien, 1906, vol. **115**, fasc. III, p. 188.
(2) A. Neisser, *Die experim. Syphilisforschung*, Berlin, Springer, p. 73.

Nous résumons dans le tableau suivant les résultats fournis par les cinq expériences de Finger et Landsteiner :

| NUMÉRO de l'expérience. | Ire INCUBATION. | 2e INOCULATION (Nombre de jours comptés à partir de la 1re inoculation). | IIe INCUBATION. |
|---|---|---|---|
| 1 | 33 | 14 | 19 |
| 2 | 17 | 13 | 7 |
| 3 | 21 | 9 | 12 |
| 4 | 14 | 9 | 10 |
| 5 | 14 | 9 | 15 |

Ce tableau montre que dans la grande majorité des cas (quatre fois sur cinq), l'incubation qui a précédé l'éclosion du second accident primaire a été sensiblement plus courte que la première.

Neisser et ses collaborateurs, Halberstädter, Baermann et Schucht, ont réussi presque toujours à provoquer l'apparition d'un second chancre en inoculant le virus spécifique pendant la première incubation ; ils n'ont eu, en effet, que deux insuccès sur dix expériences. Leurs recherches, faites sur l'Orang-outang, le Gibbon et le *Macacus cynomolgus* avec du virus humain et simien (chancres, sang, organes), sont résumées ci-dessous :

| NUMÉRO des expériences. | DURÉE de la 1re incubation. | NOMBRE de jours écoulés entre la 1re et la 2e inoculation. | DURÉE de la 2e incubation. | NOMBRE de jours écoulés entre la 2e inoculation et le 1er chancre. |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 40 | 32 | 37 | 8 |
| 2 | 40 | 32 | 46 | 8 |
| 3 | 67 | 51 | 37 | 16 |
| 4 | 66 | 12 | 36 | 54 |
| 5 | 29 | 3 | 51 | 26 |
| 6 | 34 | 5 | 25 | 29 |
| 7 | 34 | 12 | 49 | 22 |
| 8 | 38 | 20 | 30 | 18 |

De ce tableau on peut conclure *qu'il est possible de provoquer un second accident primaire en inoculant le virus*

*pendant l'incubation, huit jours avant l'éclosion du premier chancre.* Aucune immunité ne se développe donc au cours de cette incubation. Néanmoins l'organisme semble avoir réagi à la suite de son envahissement par l'agent pathogène, car, dans ces expériences, comme dans celles que l'on fit sur l'homme, l'incubation de la deuxième lésion a été un peu plus courte que celle de la première (en moyenne *trente-huit jours* au lieu de *quarante-trois*). Il est vrai que les différences constatées par les savants de Breslau sont moins accentuées que celles enregistrées à Vienne ; mais, comme le remarque d'ailleurs Neisser, cela peut fort bien tenir à ce que Finger et Landsteiner calculent la durée de l'incubation depuis le moment de l'inoculation jusqu'à l'apparition des tout premiers signes qui indiquent l'éclosion du chancre, tandis que Neisser ne tient compte que de la lésion déjà développée et nettement caractérisée.

Quoi qu'il en soit, l'ensemble de ces recherches montre qu'au cours de la première période d'incubation, l'organisme continue à être sensible à une nouvelle introduction de virus, et qu'il n'acquiert, par conséquent, aucune immunité absolue. Il ne subit que des modifications de résistance légères, mais encore assez nettes, se traduisant par certaines particularités dans le moment de l'apparition et le mode d'évolution du syphilome qui succède à cette seconde inoculation.

B. — L'IMMUNITÉ PENDANT LE CHANCRE ET APRÈS SA GUÉRISON. — Les anciens observateurs, à la suite de recherches cliniques et expérimentales faites sur l'homme, avaient acquis la conviction que, dès l'éclosion de l'accident primaire, l'organisme présente une immunité absolue, se manifestant par un état réfractaire du revêtement cutané et muqueux vis-a-vis d'une nouvelle introduction de virus spécifique. Les expériences de Hunter sont les premières qui aient établi cette notion de l'immunité des syphilitiques secondaires à l'égard de leur propre virus, mais elles furent interprétées d'une façon erronée par leur auteur. Hunter montra que l'inoculation

d'un virus provenant d'accidents secondaires (sang et suc de papules), pratiquée au porteur, reste sans effet, cependant que l'application de produits prélevés sur des chancres est suivie d'une éclosion de pustules. Au lieu de déduire de ces faits que, dès la généralisation de la syphilis, il y a immunité vis-à-vis d'une nouvelle inoculation, ce savant conclut en faveur de la noncontagiosité du sang et des lésions secondaires. Voici comment il s'exprime à ce propos : « Il est à remarquer que le sang d'un sujet syphilitique n'a aucune qualité contagieuse. Si ce sang pouvait faire naître dans une plaie saine l'inflammation syphilitique, aucun sujet ayant la matière vénérienne en circulation, c'est-à-dire ayant la syphilis constitutionnelle, ne pourrait éviter un ulcère vénérien toutes les fois qu'il serait saigné ou qu'il se ferait une égratignure » (1). Ce qui déterminait Hunter à avancer la théorie de la noncontagiosité du sang syphilitique et des accidents secondaires, c'était surtout les succès qu'il obtenait lorsqu'il inoculait à des syphilitiques, du suc de chancre. Or, on sait actuellement que ces succès étaient dus à ce qu'il expérimentait avec des chancres simples et non pas avec des syphilomes primaires, lesquels, au même titre que le sang et les accidents secondaires, ne sont pas inoculables aux individus ayant la vérole constitutionnelle.

Les expériences de Hunter furent confirmées par Ricord. Cet observateur pratiqua sur des syphilitiques 518 inoculations avec du virus secondaire et tertiaire et n'obtint aucun résultat positif (2).

Ces données expérimentales et d'innombrables observations cliniques ont mis hors de doute l'immunité qui succède à l'éclosion de l'accident primitif. Mais il restait à établir le moment exact auquel cette immunité débute, quel degré

(1) Hunter, *Traité de la syphilis*, 1786. Cité d'après Rollet, *Dictionnaire des Sciences médicales*, vol. **15**, p. 287.

(2) Ricord, Cité d'après Rollet, *Dictionnaire des Sciences médicales*, vol. **15**, p. 288.

de développement elle atteint, enfin à quelle époque elle commence à décroître et quel est son mécanisme intime.

Un point a été tout d'abord précisé par l'expérimentation sur l'homme. Le voici : *Si, dans la très grande majorité des cas, il est impossible de réinoculer avec succès des produits spécifiques* (*chancres ou manifestations secondaires*) *à des individus déjà syphilitiques, cette réinfection est parfois réalisable lorsqu'on a soin de pratiquer l'opération assez tôt après l'éclosion de l'accident primitif.* Sabaréanu, dans sa thèse (1), résume les observations des anciens auteurs qui contribuèrent à établir ces données ; on les doit à Sperino (2), Fournier (3), Bidenkap (4), Diday (5), Poisson (6), Ricordi, (7), Bumm (8), Pontoppidan (9) et d'autres. Ces observations, au nombre de 16, permettent de dégager quelques notions générales concernant la période pendant laquelle la réinoculation est encore possible, la durée de l'incubation du chancre d'auto-inoculation et les caractères ainsi que l'évolution de ce chancre. En voici un résumé succinct, emprunté au travail de Sabaréanu :

En ce qui concerne l'*incubation* des syphilomes apparus à la suite d'une seconde inoculation, on a remarqué qu'elle est en général sensiblement plus courte que celle qui précède le premier chancre. Elle varie entre dix et vingt et un jours, soit, en moyenne, dix-sept jours, chiffre inférieur à celui qui représente, d'après Fournier, l'incubation habituelle du syphilome (vingt-quatre jours). Dans quelques cas pourtant, l'accident expérimental a fait son éclosion au bout d'un temps égal à celui qui s'est écoulé entre le dernier coït et l'apparition du premier chancre et, dans d'autres, la

(1) Sabaréanu, *Chancres syphilitiques successifs. Thèse de Paris*, Steinheil, 1905.
(2) Sperino, *La syphilisation*, traduction Trésal, 1853, pp. 21-22.
(3) Ricord et Fournier, *Lettres sur le chancre*, Paris, 1856.
(4) Bidenkap, *Gaz. des Hôpitaux*, 1864, p. 535.
(5) Diday, *Hist. natur. de la syphilis*, 1863, p. 219.
(6) Poisson, dans Ricord et Fournier, *Leçons sur le chancre*, 1856, p. 393.
(7) Ricordi, *Giorn, ital. delle mallat. veneree*, 1868, 2e partie, p. 208.
(8) Bumm, *Vierteljahresschr. f. Dermat.*, 1882, p. 529.
(9) Pontoppidan, *Ann. de Dermat. et de Syphiligr.*, 1885, p. 195.

seconde incubation a dépassé de quelques jours la première,

Il a été possible de préciser dans quelques expériences, l'*âge* du chancre ayant fourni le virus qui servit à une seconde inoculation. Cet âge a varié entre vingt-quatre heures et cinq ou six jours. Il s'agit donc de syphilomes primaires relativement jeunes, mais néanmoins suffisamment développés pour permettre le diagnostic de chancre syphilitique (induration); la plupart d'entre eux étaient d'ailleurs accompagnés d'une tuméfaction ganglionnaire régionale.

Quant aux caractères des lésions expérimentales, ils ont été des plus nets. Ces lésions eurent l'aspect typique des chancres cutanés, ou bien ressemblèrent à des papules. Dans le premier cas, le début est marqué par l'apparition d'une petite tache tout d'abord rougeâtre, ensuite violacée et cuivrée, qui se transforme en une papule couverte de squames (Sabaréanu). Peu après, cette papule s'érode superficiellement, s'ulcère, s'indure et acquiert ainsi les caractères du chancre typique. Dans la forme papuleuse, l'érosion superficielle manque; la lésion, dont les dimensions varient depuis celle d'un grain de millet jusqu'à la grosseur d'un pois ou d'une fève, se couvre de squames et apparaît comme nettement infiltrée.

La question de la réinoculation du chancre syphilitique au porteur a été reprise dans les derniers temps, par Queyrat, qui, ayant entrepris de nombreuses expériences sur l'homme, obtint des résultats précis et démonstratifs. Ces expériences ont été résumées dans une série de notes présentées à la *Société médicale des Hôpitaux* (1) et à la *Société de Dermatologie* de Paris, de même que dans les thèses de Quentin (2) et de Sabaréanu (3). Queyrat procède de la

(1) Queyrat, *Bull. de la Soc. médicale des Hôp.*, 1904, n° 28, p. 905 ; 1904, séance du 29 décembre, p. 1629 ; 1905, séance du 19 janvier, p. 8 ; 1905, séance du 19 janvier, p. 8 ; *Bull. de la Société de Dermat.*, février 1906, p. 66 ; mars 1906, p. 172 ; *Bull. de la Soc. médicale des Hôp.*, 1906, n° 36, p. 1221.

(2) Quentin, *Essais sur l'auto-inoculation du chancre syphilitique. Thèse de Paris*, 1905.

(3) Sabaréanu, *Chancres syphilitiques successifs. Thèse de Paris*, 1905, Steinheil.

façon suivante : il prélève du suc d'un chancre syphilitique (relativement jeune) au moyen d'une lancette ou d'un vaccinostyle, et l'inocule, par scarification ou par piqûre sous-épidermique, à la peau du bras ou du ventre du même malade. En même temps il pratique quelques scarifications et piqûres témoins, avec une lancette *stérile*, dans une région cutanée voisine de la première. Voici une des observations de Queyrat, prise au hasard, qui montre mieux encore sa façon d'opérer et les résultats qu'il obtient :

M..., âgé de vingt et un ans, offre trois chancres syphilitiques : l'un dans le sillon balano-préputial droit, datant de *dix jours* ; le second au niveau du limbe, âgé de *neuf jours* ; le dernier, à la partie médiane du limbe, ne date que de *quatre jours*.

Le 25 décembre 1904, on pratique deux inoculations au bras gauche (région deltoïdienne), la supérieure avec l'exsudat du chancre de dix jours (piqûre), l'inférieure avec l'exsudat du chancre de neuf jours (scarification). On fait, d'autre part, deux piqûres profondes (traumatismes témoins) à la partie supérieure de la région deltoïdienne gauche. En plus, on pratique au bras droit une scarification avec du pus prélevé sur le chancre âgé de quatre jours.

Les lésions se cicatrisent rapidement et on n'observe rien de particulier jusqu'au 5 janvier. A ce moment, exactement douze jours après l'opération, on constate au bras gauche, au niveau de la scarification syphilisante, une macule rouge sombre (4 millimètres carrés) et, à l'endroit de la piqûre faite avec du matériel infectieux, une autre macule mesurant 2 millimètres carrés. Aucune manifestation appréciable ne paraît au niveau des traumatismes témoins.

Dans la suite, les macules s'accentuent, deviennent saillantes et palpables, se transforment en papules et se couvrent de légères squames. Le 9 janvier les squames ont augmenté de volume et on constate une tuméfaction des ganglions régionaux. Le 10, éruption de syphilides maculo-papuleuses sur la région du flanc.

Les expériences positives de Queyrat, au nombre de quatorze, ont fourni des résultats comparables à ceux qui viennent d'être résumés. Tandis que les inoculations témoins restaient généralement sans effet, l'inoculation du virus spécifique donnait lieu à la formation d'une papule plus ou moins ulcérée, couverte de croûtes, indurée à sa base et qui s'accompagnait presque toujours d'une adénopathie correspondante.

La constatation la plus importante qui se dégage de ces

recherches, est celle qui se rapporte à la durée de la période pendant laquelle l'organisme infecté et déjà porteur d'un chancre, se montre sensible à une nouvelle introduction de virus syphilitique. D'après Queyrat, cette période est d'au moins dix à douze jours, à partir du début du premier chancre. Plus tard, il devient impossible de réinoculer avec succès ce virus au porteur. On doit donc en conclure que *l'immunité cutanée dans la syphilis, ne devient bien manifeste qu'à partir du dixième jour après l'éclosion du syphilome primaire.*

Un autre fait non moins intéressant, est l'existence de modifications appréciables dans la façon de réagir de l'organisme déjà infecté, vis-à-vis d'une nouvelle invasion de virus actif. En effet, cet organisme, quoique n'étant pas complètement réfractaire pendant les premiers dix jours qui s'écoulent après le début du chancre, se montre néanmoins impressionné par le processus syphilitique. Il se comporte d'une façon différente à l'égard de la seconde syphilisation; nous en avons la preuve dans les caractères particuliers de l'incubation, de l'aspect clinique et de l'évolution du syphilome expérimental.

Ainsi, l'incubation du second chancre est sensiblement plus courte que celle du premier. Dans les trois observations de Queyrat, résumées par Sabaréanu, elle fut de douze à quatorze jours, au lieu de la moyenne vingt-quatre. D'un autre côté, jamais Queyrat n'observa des chancres typiques, à ulcérations profondes, à base très indurée et infiltrée, à bords taillés à pic, etc. La plupart du temps, il n'obtint que des lésions papuleuses, suffisamment développées pour être assimilées aux grosses papules cutanées de la période éruptive, mais qui n'ont jamais atteint les dimensions de l'accident primitif ordinaire.

Ces données montrent de la façon la plus claire que l'immunité cutanée ne débute pas au moment où il devient absolument impossible de réinoculer le virus spécifique au porteur.

Tout en étant encore atténuée et relative, elle fait son apparition en même temps que le chancre et peut-être même avant lui. Elle est incomplète, car elle ne met encore aucune entrave à la réinfection; mais elle est incontestable, puisque, comme nous venons de le voir, le syphilome expérimental est généralement une lésion atténuée, naissant après une incubation exceptionnellement courte.

On a beaucoup discuté la nature des accidents obtenus en inoculant une seconde fois le virus spécifique à des individus porteurs d'un syphilome primaire. Certains auteurs, entre autres Fournier, se sont demandé si ces lésions étaient véritablement dues à la pénétration du virus dans le revêtement cutané, par *voie exogène.* D'après eux, il est fort possible que les tréponèmes introduits par scarification cutanée, ne jouent aucun rôle dans l'éclosion des papules observées par Queyrat et ses prédécesseurs ; ces papules seraient attribuables à la localisation au point traumatisé, de quelques parasites en circulation dans le sang, et reconnaîtraient par conséquent le même mécanisme pathogénique que les éruptions de la période secondaire (*voie endogène*). Ils invoquent, en faveur de leur interprétation, le fait que l'éclosion des chancres d'auto-inoculation précède de très peu celle des manifestations secondaires. Ils s'appuient également sur les recherches de Tarnowsky et de Neumann, dont l'intérêt est trop grand pour que nous les passions sous silence.

Tarnowsky (1) pratique des irritations sur la peau des sujets syphilitiques, en pleine période éruptive, au début des accidents secondaires, ou même avant cette période, et obtient des lésions qu'il affirme être nettement spécifiques. Les irritants légers ne déterminent que des papules apparaissant après une incubation de dix à douze jours; s'ils sont plus forts (action des acides, de la chaleur par exemple),

(1) Tarnowsky, *Vierteljahresschrift f. Dermat.*, 1877, p. 19. Cité d'après Sabaréanu.

ils provoquent l'éclosion de pustules d'aspect syphilitique (ecthyma) (1).

De leur côté, Neumann et Cehak (2) ont entrepris des recherches qui, au premier abord, semblent plaider en faveur de la thèse soutenue par les adversaires de la théorie de la réinoculabilité du chancre au porteur. Ils ont remarqué que l'inoculation de pus syphilitique par scarifications cutanées, faite chez des individus porteurs de chancre, commence par déterminer la formation d'une macule. Or, la lésion expérimentale reste *maculeuse* tant qu'il n'y a pas encore d'éruption secondaire. Dès que celle-ci débute, la macule se transforme en papule, prend l'aspect des efflorescences secondaires et évolue comme elles. Il y a donc relation de cause à effet entre l'envahissement du revêtement cutané par le virus en circulation, et l'éclosion du prétendu chancre d'auto-inoculation.

Nous ne pensons pas que ces expériences soient suffisamment démonstratives pour mettre en doute la réinoculabilité du chancre au porteur, au cours de la courte période qui précède l'immunité. Si la plupart des observateurs ont négligé de pratiquer, en même temps que l'inoculation du virus spécifique, des traumatismes témoins stériles, Queyrat eut le soin de combler cette lacune. Or, dans la grande majorité des cas, cet observateur a remarqué que ces traumatismes témoins restaient sans effet, ce qui prouve que les lésions syphilitiques expérimentales étaient bien dues aux tréponèmes inoculés, et non pas à ceux qui étaient dans le torrent circulatoire. D'un autre côté, il y a lieu de remarquer avec Sabaréanu, que, contrairement à toute attente, les lésions d'auto-inoculation sont d'autant plus développées et caractéristiques, qu'elles apparaissent à une période plus proche de l'éclosion du syphilome primaire, par conséquent

(1) Ces constatations n'ont pas été vérifiées par Guntz, Rieger et Kobner (cités par SABARÉANU).

(2) NEUMANN et CEHAK, *Wien. med. Blätter*, 1890, n[os] 23, 24, 25.

plus éloignée des accidents secondaires. Enfin, nous avons pu nous assurer, grâce à l'examen microscopique des manifestations obtenues par Queyrat, que ni les altérations histologiques, ni la disposition des tréponèmes n'autorisaient à différencier ces manifestations du syphilome primaire. Il n'y a entre ces deux ordres de lésions que des dissemblances quantitatives, insuffisantes pour permettre d'attribuer aux accidents provoqués expérimentalement un autre mécanisme que celui qui préside à l'éclosion du chancre habituel (1).

L'expérimentation sur les singes ne fit que confirmer les observations précédentes. Les recherches de Metchnikoff et Roux ont prouvé, en effet, qu'il se développe chez le singe, comme chez l'homme, un état réfractaire qui commence quelque temps après l'éclosion de l'accident primaire et qui se traduit par une non réceptivité vis-à-vis d'une nouvelle inoculation de virus. Mais ces observateurs n'ont pas précisé le moment auquel débute l'immunité, ni le temps pendant lequel elle persiste. Leurs recherches furent complétées par les observations plus récentes de Finger et Landsteiner (2) et de Neisser et ses collaborateurs (3).

Les savants viennois entreprirent une série de neuf expériences de réinfection chez le *Macacus rhesus*, en inoculant le virus un certain nombre de jours après le développement du chancre. Ils obtinrent six résultats positifs, comme on le voit dans le tableau suivant :

(1) Dans une expérience de Queyrat, que l'un de nous a pu suivre de près (Levaditi), il s'est développé une toute petite maculo-papule au point correspondant au traumatisme témoin. Cette lésion contenait des spirochètes (coupes à l'argent). Cependant, comme la région n'avait pas été mise à l'abri d'une infection ultérieure, toujours possible, cette expérience ne prouve rien contre la façon de voir de Queyrat et des partisans de l'auto-inoculabilité du chancre au porteur.

(2) Finger et Landsteiner, *Sitzunsgber. der Kaiser. Akad. der Wissensch.* in Wien., 1906, vol. **115**, III^e partie, p. 179.

(3) A. Neisser, Baermann et Halberstædter, *Deutsche med. Woch.*, 1906, n^os 1-3. *Die experim. Syphilisforschung*, Berlin, Springer, 1906, p. 73.

| NUMÉRO des expériences. | DURÉE de la 1re incubation. | NOMBRE de jours écoulés entre la 1re et la 2e inoculation. | DURÉE de la 2e incubation. | RÉSULTATS. |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 13 | 14 | — | 0 |
| 2 | 12 | 12 | — | 0 |
| 3 | 12 | 12 | 9 | + |
| 4 | 12 | 17 | 7 | + |
| 5 | 12 | 12 | 9 | + |
| 6 | 14 | 19 | 7 | + |
| 7 | 14 | 17 | 4 | + |
| 8 | 14 | 17 | — | |
| 9 | 17 | 18 | 4 | + |

Il résulte de ces recherches que la réinoculation est encore possible pendant les premiers *cinq jours* qui suivent l'apparition du syphilome primaire (dix jours d'après Metchnikoff et Roux) (1). Il n'existe donc aucune immunité absolue au cours de cette période, mais, comme chez l'homme, la façon dont l'organisme réagit vis-à-vis du virus a néanmoins subi des modifications appréciables. En effet, non seulement les chancres de réinoculation sont plus atténués et plus fugaces que les accidents primaires, mais encore leur incubation est exceptionnellement courte; elle fut en moyenne de six jours au lieu de vingt-deux, moyenne des incubations des syphilomes primaires enregistrée par Finger et Landsteiner (2).

Conformément à ce qui avait déjà été observé par Metchnikoff et Roux, ces auteurs ont constaté qu'après cette période de début, pendant laquelle on n'observe qu'un état réfractaire relatif, l'organisme des singes oppose une résistance pour ainsi dire absolue à toute tentative de réinoculation (six expériences toutes négatives). Dans un seul cas pourtant, il fut possible de provoquer un chancre chez un *Cynocephalus hamadryas* en lui inoculant le virus dix mois après la première infection; la lésion, représentée par quelques nodules

(1) METCHNIKOFF, *La syphilis expérimentale. Arch. générale de médecine*, 1905, p. 1623.

(2) FINGER et LANDSTEINER, *Sitzungsber. der Kaiserl. Akad. der Wissensch.* in Wien., 1905, vol. **114**, fasc. III, p. 497.

rougeâtres, se développa moins bien que l'accident primaire, apparut après une incubation de neuf jours et guérit au bout de huit.

De son côté, Neisser fit 37 essais de réinoculation sur des *Macacus cynomolgus*, des Gibbons et des Orang-outangs, et enregistra neuf succès incontestables. Dans ces expériences où la réinfection fut possible, cet auteur constata pour le premier accident, une incubation moyenne de vingt-huit jours, et de vingt-neuf pour le second, ce qui est loin d'être conforme aux observations des savants de Vienne (1). Il est intéressant de rappeler que Neisser réussit à obtenir un syphilome des plus nets, en inoculant le virus *trois cent seize* jours après une première infection.

A cette question se rattache celle des *récidives locales* fréquemment constatées au cours de l'évolution de l'infection syphilitique chez les simiens. Il s'agit de lésions ayant l'aspect des chancres et qui se développent au voisinage immédiat de ceux-ci, quelque temps après leur guérison complète ou même pendant leur évolution. Ces récidives furent constatées la première fois chez les singes inférieurs, par Metchnikoff et Roux (2). Ces savants virent apparaître chez un *Macacus cynomolgus*, après la guérison d'un syphilome sourcilier et tout près de lui, une végétation pigmentée qu'ils comparèrent à un lupus et dont ils ne purent préciser la nature d'une façon certaine. Depuis, ils eurent l'occasion de vérifier un grand nombre de fois cette constatation et purent s'assurer de la nature spécifique de ces manifestations satellites du chancre (3).

Les observations de Metchnikoff et Roux ont été vérifiées et

(1) Comme nous l'avons déjà fait remarquer, cette discordance tient à la façon dont les divers expérimentateurs apprécient le début du chancre.

(2) Metchnikoff et Roux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 3e mémoire, 1904, vol. **18**, p. 658.

(3) Metchnikoff et Roux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 4e mémoire, 1905, vol. **19**, p. 673.

complétées par Finger et Landsteiner (1). Chez plusieurs *Cynocephalus hamadryas*, après la guérison complète des chancres sourciliers, ces auteurs remarquèrent des infiltrations mesurant 2 à 3 millimètres et intéressant la paupière supérieure. Ces infiltrations, de couleur brunnoirâtre, se couvrirent de squames et de croûtes, prirent un aspect serpigineux et se résorbèrent en laissant après elles des cicatrices pigmentées. Le même processus se présenta chez un autre *hamadryas*, au niveau du pubis, toujours au voisinage d'un accident primaire déjà guéri.

De leur côté, Neisser et ses collaborateurs (2) ont constaté dans huit expériences faites sur le *Mac. cynomolgus*, le *Mac. niger*, le *Cercocebus fuliginosus* et le *Cynocephalus sphynx*, des récidives locales serpigineuses et annulaires, qui firent leur apparition de douze à cent cinquante-sept jours après l'inoculation du virus, le plus souvent à un moment où le chancre était complètement cicatrisé.

Quel peut être le mécanisme pathogénique de ces lésions? Tous les observateurs sont d'accord pour admettre que les récidives locales ne sont pas dues au transport de l'agent pathogène par la voie sanguine, comme cela a lieu pour les manifestations syphilitiques de la période secondaire. En effet, ces récidives ne se rencontrent jamais loin de la région où siégeait le chancre, et n'ont été observées que chez les catarrhiniens inférieurs, lesquels n'offrent jamais d'exanthèmes spécifiques secondaires. Les récidives en question ont ceci de caractéristique que, la plupart du temps, elles font leur apparition au moment où il est impossible de réinoculer avec succès le virus syphilitique, c'est-à-dire lorsque le revêtement cutané à déjà acquis une immunité incontestable. Elles ressemblent donc aux manifestations de la période secondaire, lesquelles peuvent éclore malgré l'insensibilité de la peau à l'égard d'un virus étranger. Ce sont là des consta-

(1) Finger et Landsteiner, *Sitzungsberichte der Kaiserl. Akad. der Wissensch.* in Wien, 1905, vol. **114**, fasc. III, p. 497.

(2) Neisser, Baermann et Halberstædter, *Deutsche med. Woch.*, 1906, 1 à 3.

tations qui, au premier abord, semblent contradictoires, mais qui s'expliquent dès que l'on songe aux faits déjà connus du domaine de l'immunité antimicrobienne.

Les tréponèmes qui provoquent l'éclosion de ces récidives locales proviennent de leur principal foyer de pullulation, le chancre. Ils abandonnent ce foyer assez rapidement, alors qu'il ne s'est encore développé aucun état réfractaire de la peau, c'est-à-dire dans le court espace de temps qui suit de près l'éclosion du syphilome et au cours duquel la réinoculation est pratiquement possible. Installés dans les tissus voisins, les parasites s'y multiplient lentement, en même temps que l'immunité cutanée s'accentue et qu'il se forme des principes défensifs (*anticorps*). Ces tréponèmes, obligés ainsi de vivre dans un milieu peu favorable, finissent par s'accoutumer; ils pullulent alors abondamment et provoquent l'éclosion des récidives locales. Il en résulte que la peau, réfractaire à l'égard d'un virus d'origine *exogène*, est incapable de résister à la multiplication des spirochètes que l'organisme héberge depuis longtemps et qui se sont habitués à ce milieu en état de défense. De là l'apparition des récidives locales même en pleine période d'immunité.

En résumé, toutes ces recherches faites sur les singes, ont confirmé les données établies par l'expérimentation sur l'homme. Elles montrent que l'immunité cutanée vis-à-vis d'une nouvelle inoculation de virus spécifique, ne devient manifeste que quelque temps après l'éclosion de l'accident primaire. Avant cette période, l'organisme s'est cependant ressenti de la pénétration de l'agent pathogène, car il réagit autrement qu'un animal neuf à la réinoculation. L'*immunité s'établit donc par étapes, d'une façon lente et progressive.*

## § 2. — L'immunité au cours des périodes secondaire et tertiaire de la syphilis.

On était d'accord jusque dans ces derniers temps, pour admettre que pendant la période secondaire et longtemps après

elle, voire même au cours du tertiarisme, l'organisme est totalement réfractaire à l'égard de l'inoculation d'un virus spécifique venant du dehors. On avait bien constaté, il est vrai assez rarement, que des anciens syphilitiques, à la suite d'un coït infectant, pouvaient présenter de nouveau des lésions primaires typiques, suivies parfois de manifestations secondaires. Les auteurs expliquaient ces faits en admettant que l'immunité peut fléchir à un moment donné, sans cependant disparaître complètement. Les cliniciens avaient, en effet, remarqué que la seconde syphilis des tertiaires ne se manifestait le plus souvent que par un accident primitif et de l'engorgement ganglionnaire; c'est ce qui résulte du moins des observations publiées par Köbner (1), Gascoyen, Diday (2), Neisser (3), Hallopeau (cités d'après Finger et Landsteiner).

Tel était l'état de la question, lorsque tout récemment parut le travail de Finger et Landsteiner (4) apportant à ce sujet de précieuses contributions. Ces auteurs démontrent par des expériences faites sur l'homme, que la thèse qui admet l'existence d'une *immunité absolue* au cours des périodes secondaire et tertiaire de la syphilis, est complètement erronée. D'après eux, la « plupart des syphilitiques et dans tous les stades de la maladie, réagissent vis-à-vis du virus par des réactions locales nettement spécifiques ». Les savants viennois ont inoculé au cours de la *seconde période d'incubation*, des produits primaires, particulièrement des fragments de chancre, en se servant de leur procédé des poches sous-épidermiques et ont obtenu des papules, ou plutôt des petits nodules, apparaissant au bout de quatorze jours et qui atteignaient les dimensions d'une lentille. Ces nodules se couvraient de squames et même de croûtes, persistaient quelques

(1) Kobner, *Berlin. klin. Woch.*, 1872.

(2) Diday, *Histoire naturelle de la syphilis*, 1863.

(3) A. Neisser, *Arch. f. Dermat. und Syphilis*, 1898, vol. **44**.

(4) Finger et Landsteiner, *Sitzungsber. der Kaiserl. Akad. der Wissenschaft* in Wien 1906, vol. **115**, fasc. III, p. 179.

semaines et guérissaient, en laissant après eux des cicatrices pigmentées. Finger et Landsteiner ont remarqué que ces lésions étaient d'autant plus manifestes que la syphilis était plus récente, et qu'il y avait une certaine relation entre l'intensité de la réaction et la quantité du virus inoculé. Ajoutons que lorsqu'ils opéraient sur des malades en *pleine période secondaire*, les accidents engendrés expérimentalement étaient moins développés, tout en conservant les caractères décrits plus haut.

Ces données sont fort intéressantes et assez inattendues, puisqu'elles tendent à prouver qu'à aucun moment de l'évolution de la vérole, on ne peut compter sur une *immunité absolue* du revêtement cutané à l'égard du virus exogène. Mais, plus surprenants encore sont les résultats que les auteurs viennois ont enregistré pendant la période tardive de la maladie. Ils ont constaté que non seulement les tertiaires ne sont pas absolument réfractaires, mais qu'ils ont encore une façon particulière de réagir. Inoculés avec du virus pris sur des accidents primaires ou secondaires, ils présentent, au point d'inoculation, des plaques érythémateuses et brunâtres reposant sur des indurations bien circonscrites. Ces lésions, qui se développent progressivement pour aboutir à des syphilides cutanées, offrent, dans la suite, une ressemblance frappante avec les manifestations tertiaires de l'individu soumis à l'expérience. Finger et Landsteiner ont ainsi obtenu des *tubercules cutanés*, des *gommes* et *des syphilides ulcéreuses* ayant les caractères les plus nets du tertiarisme. Ils se sont assurés d'ailleurs, par des inoculations témoins faites chez les mêmes malades avec du virus tué par la chaleur, que ces lésions étaient bien dues à la pénétration des *tréponèmes vivants*; ces inoculations d'épreuve sont restées, en effet, sans résultat.

Ces expériences sont trop récentes et ne furent pas encore vérifiées par d'autres chercheurs, pour que leur valeur démonstrative soit absolue. Ainsi Salmon (1), dans huit

(1) Salmon, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1907, vol. 62, p. 254.

réinoculations pratiquées chez trois syphilitiques dont l'infection datait de vingt et trente-six ans, n'enregistra que deux succès, et encore faut-il remarquer que les lésions provoquées expérimentalement ne consistaient qu'en des papules squameuses et ne ressemblaient nullement à des manifestations tertiaires. Quoi qu'il en soit, nous devons tenir compte de ces recherches et envisager de la façon suivante l'évolution de l'immunité au cours de l'infection syphilitique.

## § 3. — Considérations générales sur l'immunité dans la syphilis.

*Le caractère principal de l'immunité dans la syphilis est sa coexistence avec la présence du virus actif dans l'organisme.* Ainsi, le revêtement cutané se montre plus ou moins réfractaire à une nouvelle inoculation de tréponèmes venant du dehors, et cependant au cours de la période secondaire et plus tard, pendant le tertiarisme, il se montre sensible à l'action du virus que l'organisme héberge soit dans le sang, soit dans l'intimité des organes. On sait que non seulement les manifestations secondaires, mais aussi les accidents tardifs (gommes ou ulcérations serpigineuses) contiennent des parasites virulents et sont capables de transmettre l'infection (Voy. chap. V, p. 61).

D'ailleurs Neisser et ses collaborateurs ont prouvé expérimentalement que si on examine les organes des singes syphilisés, sacrifiés au moment où la peau a déjà acquis un degré d'immunité assez nette, on y trouve du virus actif; ces tissus et particulièrement la moelle osseuse, inoculés à d'autres simiens, leur communiquent une vérole typique. La syphilis montre donc, à ce point de vue, une analogie frappante avec certaines infections causées par les protozoaires, entre autres les *Pyroplasmoses* et les *Trypanosomiases*. Il est établi à ce propos, à la suite des recherches de Theiler, confirmées par Nuttal et par l'un de nous, que les animaux atteints

de *Pyroplasmose canine* deviennent immuns vis-à-vis d'une nouvelle inoculation de parasites ; ils ont un sérum riche en anticorps doués de propriétés préventives, et cependant ils contiennent encore dans leur circulation des parasites capables de transmettre la maladie à d'autres animaux neufs.

Quand on parle donc d'immunité syphilitique, on doit entendre par là un état réfractaire relatif du revêtement cutané et muqueux à l'égard des tréponèmes extérieurs, et non pas une immunité complète, avec stérilisation absolue de l'organisme. D'ailleurs, même en ce qui concerne cette immunité cutanée et muqueuse, il y a tout lieu de croire qu'elle peut ne pas intéresser toute l'étendue des surfaces extérieures, mais se localiser en certaines régions. Il y aurait donc une analogie avec ce qui se passe au cours de l'immunité vaccinale; on sait, en effet, depuis les expériences de Provazek, de Jurgens et de Kraus et Volk (1), qu'il est possible de déterminer dans la vaccine un état réfractaire de la peau, sans entraîner forcément celui de la cornée, et aussi de l'une des cornées à l'exclusion de l'autre. Kraus, en s'appuyant sur cette analogie entre les deux immunités, vaccinale et syphilitique, pense que l'état réfractaire naîtrait au point d'inoculation du virus spécifique, c'est-à-dire dans la région de l'accident primaire, pour envahir peu à peu tout le reste du tégument, en s'étendant progressivement, à la façon d'une tache d'huile, ou par poussées (2). Mais ce ne sont là que des vues hypothétiques qui attendent leur confirmation expérimentale.

Il n'en est pas de même des notions concernant l'évolution de l'immunité cutanée que nous avons résumées au début de ce chapitre. Cette immunité n'existe ni avant le chancre, ni pendant les quelques jours qui suivent son apparition ; elle ne débute qu'un certain temps avant les manifestations secondaires et augmente progressivement pendant la maladie.

(1) Kraus et Volk, *Wien. klin. Woch.*, 1906, vol. **19**, nº 21.

(2) Cette façon de voir a été récemment partagée par A. Neisser (*Kongress der deutsch. dermat. Gesellsch.*, tenu à Francfort-sur-Main, juin 1908).

Tout porte à croire que plus tard, aux approches de la période tertiaire, l'état réfractaire fléchit, sans disparaître complètement. La preuve en est fournie tout d'abord par la possibilité d'une réinfection chez les anciens spécifiques, ensuite par les caractères particuliers des accidents du tertiarisme.

Ces caractères, sur lesquels ont insisté Finger et Landsteiner (1), sont des plus intéressants. Qu'elles soient provoquées par les parasites conservés dans l'organisme, ou, comme l'on fait les auteurs viennois, par des tréponèmes étrangers, ces lésions sont toujours analogues à elles-mêmes (gommes, tubercules et syphilides ulcéreuses) et diffèrent des autres manifestations primaires et secondaires. Comment interpréter cette particularité ? Deux hypothèses sont possibles : d'après la première, on peut admettre que les caractères propres aux manifestations du tertiarisme sont dus à la nature même du parasite qui, analogue aux protozoaires, présenterait plusieurs phases dans son cycle évolutif, et provoquerait des réactions spéciales à chacune de ces phases (Buschke et Fischer) (2); d'après la seconde, au contraire, ce n'est pas le parasite qu'il faut incriminer, mais la façon de réagir d'un organisme ayant subi de profondes modifications engendrées par une infection ancienne. La première hypothèse paraît bien invraisemblable, si l'on songe que, malgré les recherches de Siedlecki et Krzysztalowicz (3) (Voy. p. 199), il fut impossible jusqu'à présent de constater des formes indiquant l'existence d'un cycle dans l'évolution du *Treponema pallidum*, et si l'on se rappelle que la virulence assez inconstante, mais incontestable des accidents tertiaires, est liée à la présence de spirochètes typiques dans ces lésions (Doutrelepont et d'autres). Mais, la meilleure preuve de la fragilité de cette

(1) Finger et Landsteiner, *Sitzungsberichte der Kaiserliche Akademie der Wissenschaft* in Wien, 1906, vol. **115**, III^e division, p. 190.

(2) Buschke et Fischer, *Medizin. Klin.*, septembre 1906.

(3) Krzysztalowicz et Siedlecki, *Bulletin de l'Académie des Sciences de Cracovie*, classe des sciences mathématiques et naturelles, 1905, n° 9, p. 713.

conception, est que Finger et Landsteiner ont réussi à reproduire des gommes et des ulcérations serpigineuses en inoculant à des tertiaires, du virus recueilli sur des accidents primaires ou secondaires. *La qualité du virus importe donc peu ; c'est à la façon particulière de réagir de l'organisme vis-à-vis d'un tréponème quelconque qu'il faut attribuer ces caractères spéciaux et constants du tertiarisme.* On doit admettre ainsi qu'au cours de la période tardive de la syphilis, l'immunité, tout en fléchissant sensiblement, persiste néanmoins et se traduit par des réactions locales différentes de celles observées au début de la maladie.

D'ailleurs, on ne doit pas perdre de vue qu'en matière de syphilis, le mot « immunité » n'a qu'une signification relative. Non seulement, comme nous l'avons déjà vu, cette immunité n'implique pas la notion de guérison absolue, mais encore en tant qu'immunité cutanée et muqueuse, elle est soumise à des oscillations que l'on constate, mais dont il est difficile de préciser les causes. Elle n'est donc que *relative et régionale*, puisqu'on peut la vaincre, si on a soin d'employer une quantité de virus suffisamment abondante.

Quant à son *mécanisme*, il est, vu l'état actuel de nos connaissances, très difficile à déterminer. On ne peut se l'expliquer qu'en ayant recours aux notions déjà acquises concernant l'immunisation dans d'autres processus infectieux. On sait que non seulement dans l'immunité naturelle, mais aussi dans l'état réfractaire acquis, les moyens de défense sont représentés d'abord par les *phagocytes*, qui détruisent l'agent pathogène en l'englobant et le digérant, ensuite par les *anticorps* élaborés par l'organisme en voie d'immunisation. Dans le cas particulier de la syphilis, les *phagocytes* semblent jouer un rôle actif et peut-être prépondérant ; en tout cas, on peut affirmer d'une façon absolue que les tréponèmes se laissent englober par les leucocytes, comme le prouvent les constatations histologiques sur lesquelles nous insisterons plus loin. C'est même cet englobement leucocytaire des spirochètes

qui nous semble expliquer le plus facilement l'innocuité des injections sous-cutanées de virus spécifique.

Quant aux *anticorps*, leur existence, malgré les travaux de Wassermann, Neisser et Bruck (1), est loin d'être rigoureusement démontrée à l'heure actuelle. Toutefois, si l'on tient compte des analogies entre la syphilis et les autres spirilloses humaines et animales, on doit considérer comme très probable la formation de ces anticorps au cours de la vérole, ainsi que leur présence dans le sérum des syphilitiques. Comment agissent-ils sur les tréponèmes et de quelle façon assurent-ils l'état réfractaire, nous l'ignorons. On a essayé d'expliquer la raison d'être des rechutes périodiques de la syphilis par des variations de la teneur des humeurs en anticorps. Ainsi Finger et Landsteiner pensent que l'apparition des accidents secondaires et tertiaires pourrait coïncider avec une disparition ou une diminution momentanée des principes défensifs. Ils établissent, à ce point de vue, une analogie entre les poussées intermittentes de la vérole et les rechutes que l'on observe dans la *fièvre récurrente* de l'homme. Ils rappellent que, au sujet de cette dernière maladie, Gabritchewsky (2) aurait établi expérimentalement que ces anticorps, bactériolysines et agglutinines, très abondants dans le sérum immédiatement après la première crise, disparaissent au cours de la période d'accalmie et cessent ainsi d'empêcher la pullulation des spirilles d'Obermeyer.

Or, les recherches que nous avons entreprises au sujet de la *Tick-fever*, spirillose très rapprochée de la fièvre récurrente (Levaditi et Roché) (3), nous ont montré que la théorie de Gabritchewsky n'est pas conforme aux faits et eu saurait, par conséquent, servir à expliquer la raison d'être des rechutes. Nous avons, en effet, constaté que, chez le rat, les

(1) A. Wassermann, Neisser et Bruck, *Deutsche med. Woch.*, 1906, vol. **39**, nº 19, p. 745.

(2) Gabritchewsky, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1896, vol. **10**, nº 11; 1897, vol. **11**, nº 3.

(3) Levaditi et Roché, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1907, vol. **62**, p. 619 et 815.

anticorps spirillolytiques et opsonisants qui apparaissent peu de temps après la première crise, persistent avant et pendant la rechute. Il en résulte que la seconde pullulation des spirilles n'est pas due à une diminution de la teneur des humeurs en anticorps, mais bien à une modification des spirilles eux-mêmes. Ceux-ci ont acquis des propriétés nouvelles, car ils sont devenus absolument réfractaires vis-à-vis de l'influence microbicide du sérum ; ces qualités de résistance persistent même en dehors de l'organisme et sont transmissibles de génération en génération. Des faits analogues ont été observés par Franke (1) et par Mesnil et Brimont (2) dans les infections à trypanosomes.

S'il est permis de transporter ces données dans le domaine de la syphilis, ce qui nous paraît rationnel, ces deux infections étant engendrées par des spirochètes et évoluant toutes deux par poussées successives, on peut envisager de la façon suivante le mécanisme des rechutes qui marquent les périodes secondaire et tertiaire de la vérole :

Les anticorps, qui apparaissent peu de temps avant le début de l'immunité cutanée, persistent, sans subir de modifications marquées, au cours de la maladie, et mettent une certaine entrave à la pullulation des tréponèmes. Tant que ceux-ci restent sensibles à l'action microbicide de ces anticorps, ils sont dans l'impossibilité de se reproduire et de provoquer des accidents. Mais, lorsque, au bout d'un certain temps, ils réussissent à s'adapter au milieu, c'est-à-dire à acquérir des qualités leur permettant de résister aux spirillolysines, les microbes pullulent de nouveau et engendrent de nouvelles lésions. De là cette immunité de la peau et des muqueuses vis-à-vis des tréponèmes *extérieurs*, coexistant avec une réceptivité assez marquée pour les parasites *qui ont vécu dans l'organisme infecté*. Cette explication, si plausible soit-elle, n'a que la valeur d'une hypothèse basée sur de

(1) Franke, *Inaug. Disert.* Giessen, 1905, *G. Fischer*, Jena.
(2) Mesnil et Brimont, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1908, vol. **64**, p. 673.

simples analogies ; elle mérite néanmoins d'être mentionnée, d'autant plus qu'elle pourrait être vérifiée par l'expérimentation sur les anthropoïdes, dont la syphilis s'accompagne de manifestations secondaires.

## § 4. — Essais de vaccination.

Depuis l'époque à laquelle la transmissibilité de la vérole aux singes fut nettement établie, on essaya pour la syphilis les diverses méthodes de vaccination et de sérothérapie ayant donné des résultats satisfaisants dans d'autres maladies infectieuses. Malheureusement, aucune d'elles ne s'est montrée réellement efficace, et on n'a obtenu que des effets relativement minimes ou insuffisamment marqués pour qu'on puisse en tirer, dès maintenant, des déductions pratiques. Nous citerons pourtant quelques-unes des recherches faites à ce sujet, car elles peuvent être le point de départ pour de nouveaux travaux.

On tenta de vacciner les singes sensibles par deux moyens : en employant soit un virus dont la vitalité était diminuée ou même complètement détruite par l'action des agents physiques ou chimiques, soit un virus modifié par des passages successifs sur les simiens inférieurs.

Tout d'abord Metchnikoff et Roux recherchèrent si le virus spécifique, préalablement *filtré*, ou soumis à l'*action de la chaleur*, est capable de conférer l'immunité aux Chimpanzés. Ils diluèrent dans de l'humeur aqueuse de mouton, du virus de provenance humaine et filtrèrent une partie de ce mélange sur bougie Berkefeld; une autre partie fut chauffée pendant une heure à 51°. Deux Chimpanzés furent inoculés par scarifications cutanées, avec les liquides ainsi traités; aucun d'eux ne prit la maladie et n'acquit l'immunité. Soumis quelque temps après (vingt et un jours pour le virus chauffé), à une réinoculation avec des matériaux syphilitiques, ces animaux montrèrent des accidents locaux typiques. Les auteurs con-

cluent que « les virus dépourvus de toute action pathogène et incapables de provoquer la moindre lésion locale, sont en général impropres à conférer l'immunité antisyphilitique » (1).

Cette conclusion a été vérifiée par Finger et Landsteiner (2), et par Neisser (3) et ses collaborateurs. Les premiers ont introduit soit dans le tissu musculaire, soit sous la peau de cinq *Cynocephalus hamadryas*, du virus humain frais ou tué par un chauffage durant deux heures à 60°. Les animaux se sont montrés tout aussi sensibles que les témoins à une inoculation d'épreuve. De son côté, Neisser rechercha d'abord les moyens les plus sûrs pour détruire l'activité du virus spécifique. Il constata qu'il est stérilisé par la dessiccation, par un séjour pendant trois heures à 10° et pendant vingt heures à la glacière, par le chauffage durant une demi-heure à 48°, ou par l'action de la lampe Uvio et des rayons Röntgen, etc. Ensuite il essaya la vaccination en introduisant du virus vivant ou tué, dans les veines ou sous la peau, ou bien encore en inoculant des extraits de tréponèmes préparés en faisant macérer des chancres, des plaques muqueuses, ou des organes d'hérédo-syphilitiques dans de l'eau salée. Les résultats obtenus par Neisser (4) furent tous négatifs, que l'inoculation ait été faite avant, pendant ou après le chancre.

Parallèlement à ces recherches, Metchnikoff et Roux ont tenté d'obtenir une immunisation active en se servant du *virus vivant, mais atténué* par des passages successifs sur des espèces de singes possédant une certaine immunité naturelle vis-à-vis de l'infection syphilitique.

Dans une première expérience, ces auteurs inoculèrent un jeune Chimpanzé avec des produits prélevés sur le chancre

(1) Metchnikoff et Roux, 3e mémoire. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, vol. **18**, p. 658.

(2) Finger et Landsteiner, *Sitzungsberichte der Kaiserl. Akad. der Wissensch.*, Vienne, 1905, vol. **114**, IIIe partie, p. 514.

(3) Neisser confirme ainsi Salmon (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 1904, n° 29) : destruction de l'activité du virus après *six* heures de séjour hors de l'organisme.

(4) A. Neisser, *Die experimentelle Syphilisforschung*, 1906. Berlin, Springer, p. 89.

d'un Macaque (*Macacus sinicus*) et obtinrent une lésion primaire relativement minime, ressemblant à celle de l'animal ayant fourni le virus. L'incubation fut de quinze jours, et il n'y eut pas d'induration des tissus, mais une adénopathie généralisée. Après la guérison de cet accident primitif, soit trente jours après la première inoculation, Roux et Metchnikoff firent au Chimpanzé une réinoculation d'épreuve avec de la sérosité d'un chancre humain ; or, pendant les trois mois (cent quatre jours) qu'a vécu l'animal, ils n'observèrent aucun accident ni local, ni général. A l'autopsie du singe, mort d'une broncho-pneumonie, on constata une hypertrophie des ganglions de l'aisselle, de l'aine et du mésentère (1). Cette expérience semblait montrer que le virus spécifique, ayant passé par l'organisme de certains catarrhiniens inférieurs, subit des modifications dans sa virulence, s'atténue sensiblement et peut se transformer en vaccin. Inoculé à des anthropoïdes, ce virus ne provoque qu'un accident local minime et confère un certain degré d'immunité vis-à-vis de l'infection par des tréponèmes de provenance humaine. Malheureusement, les recherches ultérieures ne confirmèrent pas ces données et certains auteurs, entre autres Neisser, apportèrent aux résultats obtenus par Roux et Metchnikoff des objections dont il faut tenir compte.

Actuellement on discute encore la question de savoir si le passage du virus spécifique par l'organisme des singes doués d'une certaine immunité naturelle, réalise une atténuation de l'activité de ce virus. Si Neisser et ses collaborateurs mettent en doute cette atténuation, si Finger et Landsteiner, qui ont fait un grand nombre de passages sur l'*hamadryas*, le *rhesus*, le *sinicus* et le *cynomolgus*, tendent à l'admettre, Metchnikoff et Roux sont très affirmatifs à ce sujet. Ces savants ont publié récemment certaines constatations qui prouvent qu'un virus spécifique de provenance humaine, ayant

(1) Metchnikoff et Roux, 2e mémoire. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, vol. **18**, p. 1; 3e mémoire. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, vol. **18**, p. 658.

fait de nombreux passages sur le *Macacus rhesus*, subit des modifications profondes qui se traduisent par une exagération de son activité pour cette espèce de singe, et par la perte d'une partie ou de la totalité de sa virulence pour les anthropoïdes (Chimpanzés). Au *Congrès international de Dermatologie* de Berlin (1904), les savants de l'Institut Pasteur ont annoncé que le tréponème, cultivé en série sur le *Macacus cynomolgus*, se montre tout aussi actif pour le Chimpanzé que le spirochète provenant directement de l'homme. Plus tard, ils ont répété ces expériences en se servant cette fois du *Macacus rhesus* et en employant un virus offert par Finger et Landsteiner, virus qui avait déjà fait huit passages sur des catarrhiniens inférieurs. Au moment où ils ont publié leurs derniers résultats, Metchnikoff et Roux (1) avaient réalisé 22 passages sur le *rhesus* ; ils ont observé des modifications se traduisant tout d'abord par une diminution manifeste et progressive de la période d'incubation qui, de dix-neuf jours, est tombée à sept jours; ensuite, par des particularités de l'action pathogène pour les autres espèces de singes. Ainsi, inoculé à des Macaques javanais, ce virus ne provoquait plus que des lésions fugaces et légères; d'autre part, introduit par scarification dans l'épiderme du Chimpanzé, il s'est montré, après le onzième passage, totalement inactif. De ces données, les auteurs déduisent les conclusions suivantes : « L'ensemble des faits que nous venons de résumer ne laissent aucun doute sur la grande plasticité du virus spécifique. Adapté à une espèce de Macaques, il s'est fortement atténué vis-à-vis d'une espèce du même genre et est devenu complètement inoffensif pour le Chimpanzé, cet animal le plus sensible à la syphilis ».

Ces conclusions se trouvent renforcées par une expérience faite sur l'homme et dont voici le résumé (2) : En août 1905,

(1) Metchnikoff et Roux, 5e mémoire. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, vol. **20**, p. 785.

(2) Metchnikoff et Roux, 5e mémoire. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, vol. **20**, p. 785. *The Lancet*, 1906, p. 1670.

c'est-à-dire un an avant la publication de cette observation, Metchnikoff et Roux inoculèrent à une personne âgée de soixante-dix neuf ans, du virus ayant fait plusieurs passages sur le singe. L'opération fut pratiquée à l'avant-bras; le virus, de provenance humaine, avait fait depuis 1904 plusieurs passages sur le Chimpanzé, le Cynocéphale et le Bonnet chinois; en même temps ils inoculèrent le même virus à l'arcade sourcilière d'un Chimpanzé et d'un *Macacus sinicus.* Chez le premier animal apparut, au bout de vingt-trois jours, un chancre typique accompagné d'adénopathie; chez le second, l'inoculation fut suivie, au bout de trente et un jours, d'un petit accident primaire. Par contre, chez la personne inoculée avec ce même virus, on ne constata que « des lésions tout à fait insignifiantes. Il se développa en deux points sur les trois inoculés, des papules rose brunâtre ; apparues le douzième jour après l'inoculation, elles ne se sont jamais ulcérées, ni recouvertes de croûtes. L'inflammation, faible dès son début, se calma vite, mais la disparition des papules ne se fit que plusieurs semaines plus tard. Pendant tout le temps que dura l'observation, c'est-à-dire environ un an, il ne se manifesta pas la moindre adénopathie, ni dans la région voisine du point inoculé, ni en aucun autre endroit du corps. Il ne se développa non plus aucune lésion attribuable à la syphilis, sauf les deux papules décrites » (Metchnikoff et Roux, *loc. cit.*).

Cette expérience tend à prouver que la préparation d'un vaccin vivant, capable de conférer une immunité active chez l'homme, n'est pas impossible ; elle montre également que le Chimpanzé est plus sensible que l'espèce humaine à l'égard d'un virus ayant passé par les singes inférieurs, ce qui, d'ailleurs, ne doit pas surprendre, étant donné que les anthropoïdes ont plus d'affinité avec les catarrhiniens inférieurs qu'avec l'homme. Il y aurait donc là, comme le remarquent Metchnikoff et Roux, un moyen de vaccination applicable en pratique, du moins pour une certaine catégorie de personnes, par exemple les femmes publiques que le métier expose à une contamination

fréquente. Bien entendu, il reste à élucider un grand nombre de questions au sujet des procédés à suivre dans ces vaccinations, entre autres le choix de l'espèce animale qui se prête le mieux à la préparation d'un virus fixe et vaccinant, le moment où ce virus de passage a acquis une atténuation suffisante pour qu'il puisse être encore efficace et non dangereux, etc.

En tout cas la méthode ne pourra être jugée que, lorsqu'ayant réalisé un grand nombre de vaccinations et ayant suivi les sujets pendant un temps suffisamment long, on pourra s'assurer que les vaccins, tout en ne provoquant qu'un accident primaire fugace, ne déterminent pas des manifestations tardives aussi dangereuses que celles de la syphilis constitutionnelle.

A côté de ces essais de vaccination prophylactique, il faut signaler les tentatives de *traitement étiologique* entreprises par Kraus, à Vienne. Cet auteur pensa pouvoir appliquer à la vérole la méthode de Pasteur, si efficace dans le traitement de la rage. Le principe de cette méthode consiste à introduire dans un organisme déjà infecté, et pendant la période d'incubation qui s'écoule entre l'inoculation du microbe rabique et l'éclosion des phénomènes nerveux, un virus atténué et vaccinant. Le vaccin immunise l'organisme et met ainsi une entrave à la généralisation de l'infection. S'inspirant de ce procédé, Kraus inocule du virus syphilitique, traité d'une façon particulière, sous la peau de malades porteurs d'un chancre récent et étudie l'influence exercée par ces inoculations sur l'apparition des manifestations secondaires. On prépare le vaccin en triturant des chancres dans de l'eau salée physiologique et en stérilisant l'émulsion par de l'acide phénique à 0,5 p. 100. La stérilité absolue du liquide est éprouvée par des inoculations aux singes. On injecte le liquide dans le tissu sous-cutané des sujets syphilitiques à la dose de 1 à 2 centimètres cubes et en trois ou quatre fois, durant vingt jours. On commence par des dilutions étendues (1 p. 200) et on

augmente progressivement la dose jusqu'à l'emploi du virus concentré (solution au 1 p. 10). L'injection ne provoque aucun accident local.

Kraus (1) et Spitzer (2) ont appliqué ce mode de traitement dans vingt cas de syphilis au début de la seconde période d'incubation. Dans quelques observations, les manifestations secondaires apparurent en même temps que chez les malades non traités et eurent la même évolution. Dans d'autres, au contraire, l'éclosion des éruptions secondaires fut retardée et n'eut lieu que trois mois et demi après le début du chancre. Enfin, dans sept cas les malades ne présentèrent aucun accident secondaire pendant la longue période durant laquelle ils furent examinés. Kraus pense pouvoir conclure de ces recherches que sa méthode de traitement est réellement efficace, puisque, dans 33 p. 100 des cas, le traitement put empêcher la généralisation de l'infection.

Malheureusement ces résultats ne furent pas confirmés par les auteurs qui tentèrent de les vérifier, notamment par Brandweiner (3) (clinique de Finger), Kreibich (4) et Krenn (clinique de Riehl) (5). Le premier entreprit des essais chez des syphilitiques avérés dont l'infection datait de cinq à six semaines et employa non seulement l'émulsion de chancres, mais aussi de ganglions lymphatiques et de papules hypertrophiques. Ses observations, au nombre de sept, montrent l'inefficacité de la méthode de Kraus. Il en fut de même des résultats obtenus par Kreibich. Quant aux expériences de Krenn, elles furent faites non pas avec du virus étranger, mais à l'aide d'un vaccin préparé avec des chancres excisés chez les individus qui étaient soumis au traitement.

(1) Kraus, *Sitzungsber. der Kaiserl. Akad. der Wissensch.* in Wien, 1905, vol. **114**, p. 547 ; *Wiener klin. Woch.*, 1905, n° 41 ; *Bericht. der dermat. Gesellsch.*, Vienne (*Wiener klin. Woch.*, 1906, n$^{os}$ 30 et 32).

(2) Spitzer, *Wiener klin. Woch.*, 1905, n° 45; 1906, n° 38.

(3) Brandweiner, *Wiener klin. Woch.*, 1905, n° 45.

(4) Kreibich, *Wiener klin. Woch.*, 1906, n° 8.

(5) Krenn, *Verhandl. der Naturforsch. Kongress*, tenu à Meran, 1905.

A ces constatations négatives, auxquelles s'ajoutent celles de Volk (1), Kraus formule quelques objections; il fait remarquer entre autres, que ces auteurs ont appliqué sa méthode à une période trop tardive, parfois quelques jours seulement avant l'éclosion des manifestations secondaires. Comme le principe du procédé réside dans la vaccination active pendant la seconde période d'incubation, il est nécessaire que la première inoculation soit pratiquée longtemps avant l'envahissement du revêtement cutané par les tréponèmes. Cette objection est suffisamment fondée pour qu'on en tienne compte; néanmoins, un certain doute persiste sur la valeur de ce traitement. Tout d'abord Kraus n'a obtenu des résultats positifs que dans 33 p. 100 des cas; or, de l'avis des syphiligraphes, le chancre peut évoluer sans donner lieu à des manifestations secondaires, ou en ne produisant que des accidents assez atténués pour passer inaperçus. Il n'y aurait qu'un moyen pour trancher définitivement la question : ce serait l'expérimentation sur les singes anthropoïdes qui, eux, font une syphilis accompagnée d'exanthèmes et chez lesquels on peut commencer le traitement dès l'apparition du chancre, ou même avant. Jusqu'à présent personne n'a fait de recherches suivies dans cette voie. La seule expérience réalisée est celle que Metchnikoff et Roux entreprirent sur un Chimpanzé et dont les résultats furent communiqués au *Congrès international de Médecine* tenu à Lisbonne (1906). L'animal, traité dès l'apparition des premiers signes de l'accident primaire, avec du vaccin préparé par Kraus, montra des pustules cutanées après la troisième inoculation; à la suite de la treizième injection apparurent des plaques muqueuses sur les amygdales. Comme on le voit, ce résultat semble être plutôt défavorable à la méthode de Kraus.

D'ailleurs, pour que la démonstration de l'efficatité de ce procédé soit complète, il ne suffit pas de prouver qu'il retarde ou même empêche les accidents tardifs; il faudrait, en

(1) Volk, *Kongressbericht. der deutsch. dermat. Gesellsch.*, Berne, 1907.

plus, démontrer que l'introduction du vaccin entraîne une disparition complète des tréponèmes disséminés dans les tissus. Il serait donc utile d'examiner les organes des singes syphilisés et traités, au point de vue de leur teneur en virus capable de transmettre la syphilis à d'autres animaux sensibles.

## § 5. — Essais de sérothérapie.

Les essais de traitement préventif ou curatif de la syphilis avec du sérum provenant d'animaux préalablement préparés par des injections de virus spécifique, sont relativement nombreux. Nous ne citerons que pour mémoire les recherches de Gilbert et Fournier, de Maragliano (1) et celles de Risso et Cippolina (2) (sérum de cheval, âne, chien, chèvre), recherches qui n'ont pu être vérifiées jusqu'à ce jour. Depuis la nouvelle période expérimentale, on s'est servi de sérum de singes traités de diverses manières, et on a étudié non seulement les qualités curatives de ce sérum, mais aussi son pouvoir préventif.

Déjà Neisser (*loc. cit.*) avait remarqué que les Chimpanzés inoculés sous la peau avec du sang recueilli chez des sujets en pleine syphilis, ou après la période secondaire, ne présentaient ni accident primaire, ni état réfractaire appréciable. Le sang spécifique ne jouit donc d'aucun pouvoir préventif pour cette espèce animale. Il ne semble non plus posséder des qualités bactéricides vis-à-vis des tréponèmes, car Finger et Landsteiner n'ont pas réussi à stériliser le virus, après l'avoir mis en contact pendant un certain temps, avec le sang des vérolés.

De leur côté, Metchnikoff et Roux ont examiné les propriétés curatives et préventives du sérum de singes préalablement syphilisés, et soumis ensuite à des injections répétées de sang provenant de sujets choisis en pleine période éruptive (sang dont la teneur en virus actif avait été démontrée par des

(1) Voir *Annales de l'Institut Maragliano*, 1904-1905.

(2) Risso et Cippolina, *Arch. f. Dermat. und Syphilis*, 1906.

expériences faites sur l'homme et sur les simiens (Hoffmann, Metchnikoff et Roux). Ces recherches n'ont pas donné de résultats encourageants. Ainsi, les Chimpanzés traités dès l'inoculation du virus spécifique, ou peu de temps après elle, avec du sérum de singes inférieurs chargés de sang virulent, se sont montrés tout aussi sensibles que les animaux témoins vis-à-vis de l'inoculation d'épreuve. Voici une expérience très démonstrative à ce sujet :

Un Chimpanzé scarifié aux arcades sourcilières avec du suc de chancre simien, fut injecté, aussitôt après, avec du sérum d'un Macaque (*Macacus sinicus*) et de quatre Cynocéphales qui avaient subi le traitement suivant : le Macaque, ayant eu déjà un chancre de provenance humaine, avait reçu pendant quatre mois, 62 centimètres cubes de sang de malades en pleine roséole ; aux quatre Cynocéphales, dont trois étaient syphilisés, on avait introduit sous la peau, pendant sept mois, de 73 à 108 centimètres cubes du même sang. — Le sérum de ces animaux, chauffé préalablement à 57°, fut injecté pendant trente-huit jours à la dose totale de $55^{cc3}$,5. Or, malgré ce traitement, le Chimpanzé présenta un accident primaire quarante-cinq jours après l'inoculation. Le chancre se développa d'une façon très accusée et s'accompagna de ganglions rétro-maxillaires et de papules syphilitiques multiples. Metchnikoff et Roux concluent que *le sérum est inactif contre le virus déjà introduit dans l'organisme.*

Ce sérum possède-t-il des propriétés bactéricides? en d'autres mots, agit-il directement sur le virus, lorsqu'on a soin de le mettre en contact avec lui *in vitro* ? Quelques recherches de Metchnikoff et Roux prouvent que le sérum des singes préparés par des injections de sang syphilitique, jouit de qualités microbicides à l'égard du tréponème, inconstantes il est vrai, mais indéniables. Ainsi, les auteurs ont préparé dans le tube à essai un mélange de virus humain et de sérum d'un Cynocéphale traité depuis huit mois par des injections répétées de sang spécifique. Ce mélange fut inoculé par scarification, à un *Cynocephalus sphynx* qui survécut six mois, sans présenter la moindre lésion locale. Ceci semble prouver que le sérum en question possède réellement des qualités spirillicides, puisque le singe témoin, qui reçut un mélange du même virus et de son propre sérum, présenta un chancre au bout d'une incubation de vingt-sept jours.

A ces recherches s'ajoutent celles que les savants de l'Institut Pasteur ont entreprises avec du sérum desséché provenant de singes immunisés; ce sérum servit à saupoudrer et à frotter la peau au niveau du point d'introduction du virus. Les résultats concordent avec ceux que nous venons d'énoncer et montrent que *si le sérum des simiens ayant reçu du sang syphilitique humain, est dépourvu de pouvoir curatif, il jouit néanmoins de qualités préventives et bactéricides incontestables* (1). Ils laissent espérer que dans l'avenir, soit en modifiant le mode de vaccination, soit en choisissant un autre virus ou d'autres animaux d'expérience, on réussira à obtenir un sérum curatif.

## § 6. — Essais de prophylaxie.

Si tous les essais de vaccination et de traitement sérothérapique de la syphilis ont complètement échoué au point de vue pratique, l'étude expérimentale, au contraire, a permis d'établir sur des bases solides l'existence de moyens préservatifs efficaces, tel, par exemple, l'emploi de la *pommade au calomel.*

Les cliniciens avaient reconnu que le mercure, appliqué localement sur les accidents spécifiques, exerce une influence favorable et facilite leur guérison. Hallopeau (2), entre autres, insista particulièrement sur cette action des sels mercuriaux. « J'emploie, dit-il, systématiquement ce traitement local dans toute syphilide accessible à son influence ; c'est ainsi que j'applique sur le chancre induré la pommade au calomel, ou de l'ouate imprégnée de sublimé à 1/5000$^{e}$, que je conseille les mêmes moyens contre les plaques muqueuses ou, si elles

(1) Metchnikoff et Roux ont constaté que le sérum d'un mouton auquel l'un de nous avait injecté, à plusieurs reprises, des émulsions d'organes riches en tréponèmes, était également doué de pouvoir préventif (mélange *in vitro*, inoculations aux singes).

(2) Hallopeau, *Société de Dermat. et de Syphilig.*, mai 1906, cité d'après Maisonneuve.

sont limitées à la langue, la cautérisation par le nitrate acide de mercure. Si je ne me trompe, cette systématisation du traitement mercuriel local, sur laquelle j'ai déjà insisté à plusieurs reprises, ne doit pas être regardée comme banale et je la considère comme étant d'une grande utilité pratique. » D'un autre côté, certaines observations, faites depuis la découverte du *Treponema pallidum*, ont montré que le mercure, déposé sous la forme de pommade au calomel à la surface des chancres, fait diminuer le nombre des parasites, ou même provoque leur disparition complète (Bodin) (1). Il est donc incontestable que les sels mercuriels exercent une influence nuisible sur le développement du microbe de la vérole et peuvent, par conséquent, servir comme moyen prophylactique.

Quelques observateurs avaient déjà eu l'idée d'employer le mercure comme moyen de préservation, mais aucun n'avait établi d'une façon irréfutable l'efficacité de la méthode. Ainsi Behrmann (2), à Nuremberg, conseilla de frictionner avec de la pommade mercurielle grise l'endroit exposé à la contamination, aussitôt après le coït infectieux. Cohn (3), de son côté, recommanda l'emploi d'une préparation mercurielle de Ledermann, avec laquelle on doit recouvrir, avant le contact, les régions exposées. En France, Guiard (4) préconisa des lavages avec une solution de sublimé à 1/5000e. Enfin Bonnet (5), de Lyon, indiqua, comme moyen prophylactique, l'emploi de la pommade au calomel qui, d'après lui, doit empêcher les tréponèmes de contaminer la peau et les muqueuses, en exerçant sur eux une action microbicide.

Malgré tous ces essais précurseurs, c'est à Metchnikoff et Roux que l'on doit la démonstration scientifique de l'efficacité de la pommade au calomel, comme moyen pré-

(1) Bodin, *Annales de Dermat. et de Syph.*, 1905, p. 987, cité d'après Maisonneuve.

(2) Behrmann, *Dermatologisch. Centralblatt*, 1900, p. 172.

(3) Cohn, *Dermatologisch. Centralblatt*, 1901, p. 237.

(4) Guiard, *Arch. de Syph. et Dermat.*, 1901.

(5) Bonnet, *Étude sur la prophylaxie de la syphilis. Thèse de Lyon*, 1904, cité par Maisonneuve.

ventif contre la syphilis (1). Ces savants firent cette démonstration en expérimentant sur le singe et vérifièrent leurs conclusions par une expérience sur l'homme.

Dans une première série de recherches, ils se sont servis de l'onguent mercuriel double (Hg. 100 gr., axonge benzoïque 100 gr.). Un Chimpanzé fut tout d'abord inoculé aux deux arcades sourcilières avec du virus humain; trois quarts d'heure après, le point d'introduction fut frictionné pendant dix minutes avec la pommade mercurielle. Dans la suite, il se produisit une irritation locale, mais aucun signe de syphilis ni locale, ni généralisée n'apparut chez cet animal. Le Chimpanzé se montra d'ailleurs sensible à une inoculation d'épreuve faite quarante-neuf jours après. La même expérience, répétée sur un *Macacus cynomolgus*, donna des résultats analogues. Inutile d'ajouter que les singes témoins qui reçurent le même virus dans les mêmes conditions, mais ne furent soumis à aucune friction, contractèrent la maladie.

Dans une seconde série de recherches, Metchnikoff et Roux essayèrent l'action préventive d'une pommade composée de 10 parties de calomel et de 20 parties de lanoline (pommade au tiers). Ils firent ces expériences sur plusieurs Chimpanzés, sur des Cynocéphales et des *Macacus cynomolgus*, en variant l'intervalle entre le moment de l'introduction du virus et celui de l'application de la pommade. Un Chimpanzé infecté aux arcades sourcilières par scarifications avec du virus humain, et, frictionné pendant cinq minutes, ne montra aucun accident primaire pendant les trente-deux jours qu'il survécut. Il en fut de même d'un *Macacus cynomolgus* traité d'une façon analogue et qui vécut cent dix jours après le début de l'expérience. Dans d'autres recherches faites soit sur le Chimpanzé (mâle et femelle), soit sur des singes inférieurs, l'emploi de l'onguent au calomel fut efficace, même lorsque

(1) Metchnikoff et Roux, *Bull. de l'Acad. de Médecine de Paris*, séance du 15 mars et du 8 mai 1906; *Annales de l'Institut Pasteur*, 1905, vol. **19**, p. 673.

la friction fut appliquée de *une heure à dix-huit heures* après l'inoculation. Les témoins, scarifiés avec le même virus, se montrèrent sensibles, et d'autre part les singes traités n'acquirent aucun état réfractaire. En somme, dans douze expériences faites sur les singes, les auteurs obtinrent constamment des résultats positifs démontrant l'efficacité de leur méthode.

Forts de ces données, Metchnikoff et Roux apportèrent une preuve définitive de l'utilité pratique de leur procédé, en l'appliquant à l'homme. Voici en détail les recherches faites à ce sujet (1) : Un étudiant en médecine de la Faculté de Paris, à la fin de ses études, et capable par conséquent de se rendre compte de l'état de la question et des risques qu'il pouvait courir, s'offrit de lui-même comme sujet d'expérience. Il n'avait jamais eu la syphilis et n'avait aucun antécédent héréditaire spécifique. Le 1er février 1906, il fut inoculé par scarifications, au côté gauche du sillon balano-préputial, avec du virus provenant d'un chancre humain datant d'un mois ; une autre inoculation fut faite du côté droit du même sillon, avec du virus spécifique prélevé sur un chancre âgé de neuf à dix jours. En même temps on infecta quatre Macaques javanais avec les mêmes matériaux virulents. Une heure après, le sujet humain et un des Macaques furent frictionnés pendant cinq minutes, avec la pommade, tandis qu'un second Macaque fut traité d'une façon identique vingt heures après l'introduction du tréponème. On ne constata rien de particulier chez le jeune homme, sauf l'apparition de petites vésicules d'herpès remplies de pus et qui guérirent en deux jours. Pendant plus d'un an, période au cours de laquelle il fut suivi de très près, on ne remarqua aucune manifestation syphilitique. Quant aux Macaques témoins, ils présentèrent les lésions habituelles qui apparurent après une incubation de dix-sept jours. Parmi ceux

(1) P. Maisonneuve, *Expérimentation sur la prophylaxie de la syphilis. Thèse de Paris*, 1906, Steinheil.

qui furent frictionnés avec la pommade, celui traité au bout d'une heure se montra indemne, tandis que l'autre (vingt heures) présenta un chancre après trente-neuf jours d'incubation.

Aucun doute ne saurait donc subsister au sujet de l'efficacité de la méthode préventive de Metchnikoff et Roux, du moins dans les conditions expérimentales où se sont placés ces auteurs et qui sont celles se rapprochant le plus de la pratique. Cependant quelques observateurs se crurent autorisés à formuler certaines objections. Neisser, entre autres, tout en confirmant l'efficacité de l'emploi de la pommade au calomel à 30 p. 100, publia des résultats négatifs obtenus avec du calomel à 10 p. 100. Or, certains praticiens ont pensé pouvoir déduire de ces échecs des arguments contre la valeur pratique de la méthode des savants français. Cela nous paraît injustifié, puisque Metchnikoff et Roux, par des expériences faites sur le *Cynocephalus sphynx*, ont prouvé que pour qu'elle soit active, la pommade doit être suffisamment concentrée et contenir au moins *un quart de calomel.* Ils ont ajouté à leurs anciennes constatations de nouveaux faits.

Ainsi, il n'est nullement nécessaire de frictionner l'endroit inoculé, mais la simple application de la pommade, faite une heure après l'inoculation, suffit pour entraver l'éclosion du chancre. Il résulte d'ailleurs des recherches de Neisser, qu'on peut obtenir des résultats analogues non seulement avec le calomel, mais aussi avec l'acide phénique, le sublimé, le nitrate d'argent et même le lavage à l'eau, pratiqué quinze minutes après l'introduction du virus. Neisser serait ainsi disposé à faire jouer un rôle actif non seulement à l'influence antiseptique de ces agents préventifs, mais aussi à leur action mécanique ou simplement physique. Toutefois il serait nécessaire de répéter ces recherches, car, d'après des expériences inédites de Metchnikoff, le nitrate d'argent ne possède nullement l'action prophylactique que veut lui attribuer Neisser.

Nous avons vu que l'emploi de la pommade au calomel

n'est efficace qu'à la condition d'être employée assez rapidement après l'introduction du virus. De plus, elle doit avoir une composition bien déterminée, dont voici la formule définitive donnée par Metchnikoff et Roux :

| | |
|---|---|
| *Calomel*.................................. | 33 grammes. |
| *Lanoline*................................. | 67 — |
| *Vaseline*................................. | 10 — |

Malheureusement, souvent on ne s'aperçoit que tardivement de la possibilité de la contamination, alors que l'emploi de la pommade serait absolument inefficace. Il est donc indiqué de chercher d'autres moyens capables de préserver de la syphilis pendant la première période d'incubation ; c'est ce que tentèrent Metchnikoff, Roux et Salmon (1), en s'adressant encore à l'expérimentation et en se servant de l'*atoxyl*. Leurs nombreuses expériences faites sur le singe, ont montré que l'injection sous-cutanée de doses faibles d'atoxyl, pratiquée quelques jours après l'introduction du virus, peut empêcher l'éclosion du chancre. Ainsi, chez le Bonnet chinois, une injection de $0^{gr},15$ d'atoxyl faite quinze jours après l'infection, eut une action préventive très manifeste. Les animaux ainsi traités se montrèrent d'ailleurs sensibles à une nouvelle inoculation de virus spécifique, ce qui prouve qu'il n'y eut ni généralisation, ni immunité consécutive.

Quant à la valeur de la méthode de la pommade au calomel comme moyen de préservation pratique, elle ne pourra être précisée qu'après une nombreuse statistique basée sur des observations recueillies dans des agglomérations (garnisons, collèges, etc.). Quelques faits isolés ont été déjà publiés : tels ceux communiqués par Gaucher et Lévy-Bing, faits négatifs et ceux de Crépi et Picqué, positifs. Toutefois ces observations sont trop peu nombreuses pour permettre de formuler

(1) Metchnikoff, Roux et Salmon, *Rapport au Congrès international d'Hygiène*, tenu à Berlin, septembre 1907 (résumé d'après Levaditi, *La Presse médicale*, 1907, n° 90, p. 721).

des conclusions définitives, cela d'autant plus que certaines d'entre elles sont incomplètes et passibles de quelques objections (voir la critique de Metchnikoff et Roux).

Nous conclurons donc, avec Metchnikoff, Roux et Salmon (1), que « *la prophylaxie de la syphilis est relativement simple et facile.* Ce qui est plus difficile, c'est d'en convaincre le public. L'exemple du traitement préventif de la syphilis montre, une fois de plus, l'utilité de la différenciation de l'hygiène et des autres branches de la médecine, notamment de la thérapeutique. Les progrès de l'hygiène rationnelle imposent aux médecins d'apprendre aux gens bien portants le moyen de conserver intacte leur santé. Nulle part mieux que dans les maladies vénériennes ce but prophylactique peut être atteint (2) ».

(1) METCHNIKOFF, ROUX et SALMON, *Congrès international d'Hygiène* tenu à Berlin, septembre 1907.

(2) Dans son rapport présenté au Congrès de la *Deutsche dermatolog. Gesellsch.*, tenu à Francfort s. M. en juin 1908, NEISSER reconnaît comme efficaces, au point de vue prophylactique, les produits suivants :

1° Pommades contenant du *calomel* ou du *calomelol* à 33 p. 100 et une solution de chlorure de sodium.

2° Solution de *sublimé* et de *sublamine* à 2 ou 3 p. 1000.

3° Solution à 10 p. 100 de *quinine* dans de la *glycérine*.

4° Solution à 50 p. 100 d'*isoforme* dans de la *glycérine*.

# CHAPITRE VIII

## LE SÉRO-DIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS

La séro-réaction de la syphilis est une réaction biologique du même ordre que la séro-agglutination de Widal, permettant de dépister l'infection spécifique par l'examen du sérum sanguin. Elle fut découverte par A. Wassermann et par ses collaborateurs A. Neisser et Bruck (1) et fut soumise, au cours de ces dernières années, tant en Allemagne qu'en France, à un contrôle rigoureux de la part de nombreux observateurs. Nous résumerons dans ce chapitre les recherches qui s'y rapportent, et nous exposerons les détails de la technique dans la quatrième partie de cet ouvrage.

L'étude de la séro-réaction comporte un côté théorique et un côté pratique, ce dernier ayant trait à sa valeur au point de vue du diagnostic de la syphilis (acquise et héréditaire) et de la parasyphilis (tabes et paralysie générale). Si les travaux qui succédèrent aux premiers mémoires de Wassermann ont confirmé pleinement ses affirmations quant à la spécificité de la séro-réaction, par contre ils ont modifié sensiblement l'idée directrice de l'auteur. Au début, le savant allemand pensait avoir trouvé un procédé qui, par analogie avec celui de Bordet et Gengou, permettait de déceler dans le sérum des syphilitiques, dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux et dans les divers produits spécifiques (chancre, papules, etc.), des *anticorps* et des *antigènes* identiques aux anticorps et aux antigènes micro-

(1) A. Wassermann, A. Neisser et Bruck, *Deutsche med. Woch.*, 1906, vol. **39**, n° 19, p. 745 ; *Zeitschr. f. Hyg.*, 1906, vol. **55**, p. 451 ; A. Neisser, *Die experimentelle Syphilisforsch.*, 1906, Berlin, Springer, p. 54.

biens (typhus, choléra). Mais, plus tard, grâce aux constatations de Marie et Levaditi, de Porges et Maier, de Landsteiner, Müller et Pötzl et de Levaditi et Yamanouchi, on a dû abandonner cette hypothèse et formuler, au sujet du mécanisme de la séro-réaction, une conception théorique nouvelle, à la fois plus simple et plus vraie. Cependant, malgré ce changement, la méthode de Wassermann ne saurait être exposée d'une façon compréhensible sans suivre fidèlement la pensée de l'auteur et sans tenir compte, au moins provisoirement, de l'hypothèse initiale des *antigènes* et des *anticorps*.

Le principe de la réaction consiste à rechercher au sein des humeurs et des organes des syphilitiques, d'une part les *antigènes* dérivés du *Treponema pallidum* (produits microbiens), et d'autre part les *anticorps* que l'organisme sécrète sous l'influence du virus spécifique. Ce principe n'est autre que celui du procédé que Bordet et Gengou appliquèrent à l'étude des antigènes et des anticorps dans d'autres maladies infectieuses. Ces auteurs ont publié, en 1901, une méthode permettant la découverte de substances défensives spécifiques dans le sérum des animaux infectés, ou immunisés activement contre le bacille typhique, le *Proteus vulgaris*, le rouget du porc et le cocco-bacille pesteux (1). Grâce à son emploi, ils réussirent tout récemment encore, à démontrer l'existence d'une relation étroite entre un microbe trouvé par eux chez les enfants atteints de coqueluche et cette maladie (2). Cette méthode repose sur les données suivantes :

On sait (3) que la dissolution *in vitro* des globules rouges par un sérum hémolytique spécifique (4), exige le concours de deux substances. L'une d'elles, le *complément* d'Ehrlich

(1) Bordet et Gengou, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1901, vol. **15**, n° 3, p. 290.

(2) Bordet et Gengou, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1907, vol. **21**, n° 9, p. 731.

(3) Voy. pour les détails sur les *Hémolysines* : Levaditi, *La Presse médicale*, 1900, n° 95 ; 1901, n° 70 ; Hallion, *La Presse médicale*, 1906, n° 78, p. 621.

(4) Ce sérum est fourni par des animaux ayant reçu du sang d'une espèce animale étrangère.

(*alexine* de Bordet, *cytase* de Metchnikoff), est un principe *thermolabile*, se détruisant après un chauffage à 55° et existant dans tout sérum normal. Ce principe est incapable d'engendrer l'hémolyse s'il est employé seul ; il détermine, au contraire, la dissolution des hématies, dès qu'il est mis en présence d'une autre substance, l'*ambocepteur* (*sensibilisatrice* de Bordet, *fixateur* de Metchnikoff). Celui-ci résiste au chauffage à 55° et jouit d'une spécificité absolue. Ainsi, il n'agit que sur l'espèce d'hématies qui a servi à la préparation des animaux dont le sérum contient cet ambocepteur, et se fixe exclusivement sur le stroma de ces hématies.

Ni le complément, ni l'ambocepteur, considérés isolément, ne s'attaquent aux globules rouges ; l'hémolyse n'est engendrée que si ces deux composants du sérum hémolytique se trouvent en présence. Il en résulte que si, par un moyen quelconque, on réussit à absorber et à mettre hors d'action le complément dans un système hémolytique donné (complément + ambocepteur + hématies), on empêche la dissolution des érythrocytes. Or, Bordet et Gengou ont remarqué que toutes les fois que l'on met en contact un sérum riche en anticorps microbiens (*sérum antityphique* ou *anticholérique* par exemple) avec les microbes qui ont servi à la préparation de ces anticorps (*antigènes*) (1), deux phénomènes se produisent : d'abord l'anticorps se fixe sur le corps bactérien et cela de la façon la plus rigoureusement spécifique; ensuite, et par le fait même de cette fixation, l'anticorps acquiert une avidité intense vis-à-vis du *complément hémolytique.* Prenons par exemple du sérum de cobaye riche en ce complément hémolysant, et mélangeons-le avec des vibrions cholériques chargés d'anticorps anticholériques ; nous constaterons qu'après l'éloignement des particules microbiennes (centrifugation), le sérum de cobaye a perdu la propriété d'engendrer l'hémolyse, lorsqu'il est mis en présence d'un

(1) On appelle *antigène* toute substance capable de provoquer une production d'anticorps (*bactéries*, *cellules*, *albumines*, *dérivés microbiens*, etc.).

ambocepteur hémolytique donné et des hématies qui conviennent à cet ambocepteur.

Les schémas suivants rendent compte de cette fixation du complément par la combinaison *anticorps* + *antigène* et de l'absence d'hémolyse que l'on remarque dans ces conditions :

I. *Complément* + *ambocepteur* + *hématies* = Hémolyse.
II. *Ambocepteur* + *hématies* = Absence d'hémolyse.
III. *Anticorps* + *antigènes* (microbes) + *complément* = Fixation du complément.
IV. (*Anticorps* + *antigènes* + *complément*), ensuite *ambocepteur* + *hématies* = Absence d'hémolyse.

Il ressort de ces données que la méthode de Bordet et Gengou sert à rechercher soit les anticorps, soit les antigènes (microbes et dérivés microbiens) dans des liquides organiques, tels que le sang, la lymphe, le liquide céphalo-rachidien, ou dans des extraits de viscères provenant d'animaux infectés. Désire-t-on savoir par exemple si un sérum donné contient des anticorps vis-à-vis du bacille typhique? On n'aura qu'à mélanger un peu de ce sérum à des bacilles d'Eberth, à ajouter du complément de cobaye et à soumettre le mélange pendant une heure à 37°. Si le sérum examiné renferme réellement ces anticorps, on constatera la disparition du complément, en introduisant dans le mélange un ambocepteur hémolytique et des hématies. L'absence d'hémolyse prouvera l'absorption de ce complément par la combinaison : bacilles typhiques + anticorps.

Le procédé de Bordet et Gengou fut employé en Allemagne pour la recherche d'un certain nombre d'anticorps et antigènes spécifiques. Étudié par Moreschi (1), il fut utilisé par M. Neisser et H. Sachs (2) et par C. Bruck (3) pour l'examen médico-légal des *traces de sang*. Wassermann et Bruck (4)

(1) Moreschi, *Berl. klin. Woch.*, 1905, vol. **42**, n° 27, p. 1181.

(2) M. Neisser et Sachs, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, vol. **42**, n° 44, p. 1388; 1906, vol. **43**, n° 3, p. 67.

(3) C. Bruck, *Berlin. klin. Woch.*, 1907, vol. **44**, n° 47.

(4) A. Wassermann et Bruck, *Deutsche med. Woch.*, 1906, vol. **32**, n° 12, p. 449; C. Bruck, *Deutsche med. Woch.*, 1906, vol. **32**, n° 24, p. 945.

s'en sont servis pour déceler la *tuberculine* et l'*anti-tuberculine* (1) dans les organes des animaux tuberculeux; rappelons également que, grâce à cette méthode, Müller et Oppenheim (2) et C. Bruck (3) ont découvert les anticorps contre le *gonocoque* et les antigènes dérivés de ce microbe dans le sérum des sujets atteints de blennorragie.

L'étude de la *syphilis* par le procédé de Bordet et Gengou-Wassermann, fut entreprise par A. Wassermann, A. Neisser et Bruck (*loc. cit.*). Ces auteurs et, peu après eux, Detre (4), publièrent des travaux montrant l'existence d'une séro-réaction positive chez les sujets syphilitiques et les singes syphilisés. De plus, Wassermann et Plaut (5), A. Marie (de Villejuif) et Levaditi (6), confirmés par Schütze (7) et par Morgenroth et Stertz (8), obtinrent des réactions également positives, en expérimentant avec le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux et des tabétiques. Il nous est impossible d'énumérer ici tous les faits qu'on a accumulés depuis ces premières publications, au sujet de la valeur pratique de la réaction de Wassermann appliquée au diagnostic de la vérole. Nous n'exposerons que les plus intéressants.

Wassermann et ses collaborateurs n'ont obtenu que dans des cas exceptionnellement rares, des résultats positifs chez les sujets exempts de syphilis. Ces exceptions peuvent s'expliquer, disent les auteurs, soit par la présence de traces d' « anticorps » chez certains individus sains, soit par l'existence d'une syphilis ignorée. Par contre, la réaction fut le plus souvent positive chez des syphilitiques présentant des

(1) Les résultats de Wassermann et Bruck furent mis en doute par Weil et par Morgenroth et Lydia Rabinowitch, *Deutsche med. Woch.*, 1907.

(2) Müller et Oppenheim, *Wien. klin. Woch.*, 1906, vol. **19**, n° 29, p. 894.

(3) C. Bruck, *Deutsche med. Woch.*, 1906, vol. **32**, n° 34, p. 1368.

(4) Detre, *Wiener klin. Woch.*, 1906, vol. **19**, n° 21, p. 619.

(5) Wassermann et Plaut, *Deutsche med. Woch.*, 1906, vol. **32**, n° 44, p. 1762.

(6) Marie et Levaditi, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1907, vol. **21**, p. 138.

(7) Schütze, *Berlin. klin. Woch.*, 1907, n° 5, p. 126.

(8) Morgenroth et Stertz, *Virch. Arch.*, 1907, vol. **188**, fasc. 1, p. 166.

accidents, ou même pendant les périodes d'accalmie. Parmi les 257 observations mentionnées par les auteurs, on comptait 25 accidents primaires, 101 secondaires, 37 tertiaires, 41 cas latents à la première période et 53 cas de vérole latente à la période tardive. Sur un nombre de 163 cas de syphilis floride, le pourcentage des réactions positives fut de 65,5 p. 100, tandis que dans la syphilis latente il atteint le chiffre de 58 p. 100. Les recherches publiées ultérieurement confirmèrent en grande partie ces premières constatations, et les communications présentées sur le même sujet, au *Congrès d'hygiène de Berlin* (1) (1907), ne firent que les compléter, en établissant la valeur pratique de la méthode. Ainsi, Citron, qui, à la clinique de Kraus, étudia la question dans ses détails, résume de la façon suivante ses observations :

I. — **Cas non traités.**

| | Réactions | | |
|---|---|---|---|
| | positives. | faibles. | négatives. |
| *a*) 21 cas de *tabes*........ | 12 | 5 | 4 |
| *b*) 3 cas de *paralysie générale*................ | 3 | — | — |
| *c*) 31 cas de *syphilis*..... | 19 | 9 | 3 |
| *d*) 5 cas de *lésions post-syphilitiques*.......... | 5 | — | — |
| *e*) 4 cas de *syphilis tardive* (sans lésions)......... | 1 | — | 3 |
| *f*) 30 cas *supposés syphilitiques* (avec lésions)... | 20 | 3 | 7 |
| *g*) 154 *non syphilitiques*.. | — | — | 154 |
| | 60 = 62 p. 100 | 17 = 19 p. 100 | 17 = 19 p. 100 |
| | 81 p. 100 | | 154 = 100 p. 100 |

II. — **Syphilis traitée.**

| Positifs. | Négatifs. |
|---|---|
| 57 (65 p. 100) | 20 (35 p. 100) |

Ces constatations montrent en premier lieu, que la réaction est spécifique pour la syphilis, puisque 81 p. 100 des vérolés

(1) Voy. LEVADITI, *La Presse médicale*, 1907, nº 90, p. 722.

ont donné un sérum actif, cependant que les 154 sérums témoins se sont montrés incapables de provoquer l'absorption du complément. En second lieu, elles prouvent que les syphilitiques non traités donnent plus souvent une séro-réaction positive, que les malades soumis à la thérapeutique mercurielle. Citron, fidèle à l'hypothèse de Wassermann, admet, pour expliquer le fait, que le mercure, détruisant les tréponèmes, empêche l'action exercée par les antigènes spirillaires sur les cellules productrices d'anticorps. Il invoque en faveur de son opinion, la richesse en principes actifs du sérum des syphilitiques dont la maladie est ancienne et qui ont été, par conséquent, longuement soumis à l'influence des antigènes dérivés du tréponème pâle.

La valeur pratique de la séro-réaction de Wassermann ressort d'une façon frappante de l'observation suivante communiquée par Citron : un malade ayant eu, quarante-quatre ans auparavant, une infection syphilitique, entre dans le service pour une tumeur de nature inconnue. L'examen du sérum fournit une réaction positive, malgré l'absence de toute lésion visible pouvant être attribuée à la syphilis. Or, la nécropsie permit de révéler des lésions spécifiques nettes, intéressant le foie.

Les faits rapportés par Mayer, confirment ceux de Citron. L'auteur communique les résultats de ses 136 séro-réactions dont 93 furent positives. Dans la syphilis avérée, la réaction a été nette dans 90 p. 100 des cas, cependant que chez aucun des témoins le sérum ne s'est montré actif. Parmi les observations de syphilitiques ayant donné un résultat négatif, quelques-unes concernent des sujets dont l'infection était de date toute récente, ou des cas de syphilis ancienne, sans manifestations actuelles, par conséquent apparemment guérie.

Fleischmann examine le sérum de 54 malades porteurs de lésions cutanées ou muqueuses et obtient 52 fois une séro-réaction nettement positive. Au contraire, chez les spécifiques sans accidents, cette réaction semble plus rare, puisque

le sérum s'est montré inactif 7 fois sur 17. Les chiffres recueillis par L. Michaelis concordent avec ceux qui viennent d'être cités ; le pourcentage des cas positifs fut de 75 p. 100. Rappelons que, d'après le travail de Leber, communiqué au même Congrès, les syphilitiques atteints de manifestations oculaires (kératite, choroïdite, ophtalmoplégie interne, gomme du nerf optique, etc.), donnent presque constamment une séro-réaction positive.

Depuis le Congrès de Berlin, de nombreuses publications vinrent confirmer ces recherches. Ainsi, Fischer et Maier (1), à l'Institut de Gaffky, eurent l'occasion d'observer 114 cas de syphilis avérée ou présumée et obtinrent les pourcentages suivants :

| | |
|---|---|
| *Syphilitiques pris en bloc* ........................ | 87 p. 100. |
| *Syphilis floride* ................................ | 84 — |

Les auteurs affirment que la réaction est plus rarement positive chez les spécifiques ne présentant pas d'accidents. De son côté, Mühsam (2) publie les constatations faites dans le service de Kraus, à Berlin, et qui sont toutes confirmatives. Nous résumons ici deux de ses observations, les plus intéressantes. Dans la première, il s'agit d'une jeune femme infectée en janvier 1907, et qui, examinée un moment où elle n'offrait aucune manifestation spécifique, fournit une séro-réaction positive. Or, peu de temps après, elle mit au monde un enfant macéré syphilitique. La seconde observation concerne une femme qui niait toute spécificité et dont le sérum, examiné pendant la grossesse, se montra nettement positif. L'enfant, qui vécut quelques jours, était porteur de lésions manifestes d'hérédo-syphilis. Tout aussi démonstratives nous paraissent les constatations de Karewski (3) qui ont trait surtout à des accidents syphilitiques passibles d'une inter-

(1) Maier, *Berlin. klin. Woch.*, 1907, vol. **44**, n° 51, p. 1636.
(2) Mühsam, *Berlin. klin. Woch.*, 1908, vol. **45**, n° 1, p. 14.
(3) Karewski, *Berl. klin. Woch.*, 1908, vol. **45**, n° 1, p. 15.

vention chirurgicale. Grâce à la séro-réaction, l'auteur put établir le diagnostic de la vérole, confirmé, d'ailleurs, par la thérapeutique mercurielle, alorsqu'on pouvait penser à des tumeurs malignes (cancroïdes, enchondromes, etc.).

Nous ne citerons que pour mémoire les travaux de Kroner (1), de Fischer (2) et les recherches de Leonor Michaelis et Lesser (3), de Citron et Blaschko (4) et de Fleischmann (5), pour insister sur le mémoire tout récent de Bruck et Stern (6). Ceux-ci ont examiné, au point de vue de la séro-réaction, 378 cas de syphilis traitée ou non traitée et 157 cas pris comme témoins. Cependant que chez ces témoins, le sérum ne se montra actif que deux fois, par contre, chez les spécifiques, la réaction fut, dans la grande majorité des cas, nettement positive. Les pourcentages suivants montrent la fréquence des réactions positives au cours des diverses périodes de la vérole :

| | |
|---|---|
| *Syphilis primaire* | 42,2 p. 100. |
| — *secondaire* | 79,1 — |
| — *tertiaire* | 57,4 — |
| — *maligne* | 75,0 — |
| — *latente à la première période* | 20,0 — |
| — — *à la période tardive* | 20,2 — |

Quant à l'influence du traitement sur l'issue de la séro-réaction, elle ressort des chiffres suivants publiés par Bruck et Stern :

| | |
|---|---|
| *Cas traités*, réactions positives | 29,5 p. 100. |
| *Cas non traités*, — | 82,3 — |

Conformément aux affirmations de Citron, le traitement fait donc disparaître du sérum les substances qui interviennent dans la séro-réaction de Wassermann.

De tous ces faits, il résulte que la méthode imaginée par Bordet et Gengou et appliquée par Wassermann au dia-

(1) Kroner, *Berl. klin. Woch.*, 1908, vol. **45**, n° 4, p. 149.

(2) Fischer, *Berl. klin. Woch.*, 1908, vol. **45**, n° 4, p. 151.

(3) L. Michaelis et Lesser, *Berl. klin. Woch.*, 1908, vol. **45**, n° 6, p. 301.

(4) Citron, *Berlin. med. Gesellsch.*, 26 févr. 1908 ; *Berl. klin. Woch.*, 1908, n° 10 ; Blaschko, *Berl. klin. Woch.*, 1908, vol. **45**, n° 14, p. 694.

(5) Fleischmann, *Berl. klin. Woch.*, 1908, vol. **45**, n° 10, p. 490.

(6) Bruck et Stern, *Deutsche med. Woch.*, 1908, vol. **34**, n° 10, p. 401.

gnostic de la vérole, est réellement capable de dépister cette infection, en révélant la présence de modifications particulières du sérum des individus syphilitiques. Elle devrait donc être couramment employée en clinique, surtout lorsqu'il s'agit de préciser si une lésion viscérale quelconque est ou non de nature syphilitique, ou bien encore quand on voudra mettre en nourrice un enfant issu de parents ayant eu la vérole, et qu'on désirera être fixé sur la spécificité du rejeton. Bien entendu, *le séro-diagnostic n'est démonstratif que s'il est nettement positif.* En effet, dans le cas de la vérole, comme dans celui de la fièvre typhoïde, l'absence de séro-réaction positive n'a aucune valeur quant au diagnostic rétrospectif de l'infection.

On a vu dans ce qui précède, que chez les anciens syphilitiques, même non traités, le sérum est moins souvent actif que chez les sujets en puissance de manifestations spécifiques. D'un autre côté, nous avons constaté que le traitement peut faire disparaître du sérum les principes qui interviennent dans la réaction de Wassermann. Ce sont là autant de circonstances qui impliquent certaines restrictions au point de vue des renseignements que peut fournir une séro-réaction négative et qui justifient la conclusion que *seule la réaction positive doit être prise en considération* (1).

On connaît les relations étroites qui relient la *paralysie générale* et le *tabes* à la syphilis. L'examen du liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux, fait d'après la méthode de Bordet-Gengou-Wassermann, a montré que ce liquide se comporte comme le sérum des syphilitiques, en ce sens que, mis en présence de l'extrait de foie, il provoque l'absorption du complément. Wassermann et Plaut (*loc. cit.*) prouvèrent, en effet, que le liquide cérébro-spinal réagit chez les paralytiques généraux, dans une proportion de

(1) Consulter les rapports présentés par Bruck, Hoffmann, Höhne, Blumenthal, Lesser et Müller au Congrès de la *Deutsche dermatolog. Gesellsch.*, tenu à Francfort s. M. en juin 1908 (*Deutsche med. Woch.*, 1908, n° 30, p. 1335).

88 p. 100 ; de leur côté, Marie et Levaditi (1) confirmèrent ces données sur le matériel fourni par les malades de l'Asile de Villejuif. Ces auteurs ont constaté que si dans la paralysie générale, considérée au début de son évolution, les principes actifs n'apparaissent qu'assez rarement dans le liquide céphalo-rachidien (10 p. 100), au contraire ces principes sont très fréquents chez les paralytiques avancés, alités, ayant des troubles psychiques et somatiques accusés (95 p. 100). Il y a donc une relation étroite entre la gravité de la maladie et la richesse du liquide céphalo-rachidien en substances capables de provoquer la fixation du complément, ce qui permet de supposer que ces substances doivent être élaborées au niveau du cerveau même, par suite de la destruction progressive du cortex.

Rappelons que, d'après les nouvelles constatations de Marie, Levaditi et Yamanouchi (2), la réaction de Wassermann, presque constamment positive si l'on s'adresse au liquide céphalo-rachidien des paralytiques avancés (93 p. 100 chiffre global), l'est beaucoup moins souvent avec le sérum des mêmes malades (59 p. 100). Il en résulte que pour le diagnostic de la paralysie générale, l'emploi du liquide cérébro-spinal est préférable à celui du sérum sanguin. Mentionnons également que, suivant les recherches de Levaditi et Marie (*loc. cit.*) et les observations de Schütze (*loc. cit.*), le liquide céphalo-rachidien des *tabétiques* et des *tabo-paralytiques* se comporte comme celui des paralytiques généraux, quoique d'une façon sensiblement moins constante.

Ceci dit au sujet de la valeur pratique de la séro-réaction, il nous reste à exposer l'état de nos connaissances sur l'*interprétation théorique* du phénomène de Wassermann. Nous

(1) Marie et Levaditi, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, vol. **21**, p. 138.

(2) Marie, Levaditi et Yamanouchi, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1908, vol. **67**, p. 169.

avons vu que dans la première hypothèse de cet auteur, ce phénomène était dû à l'action réciproque des *anticorps* contenus dans le sérum des syphilitiques et des *antigènes* représentés par l'extrait de foie de nouveau-nés syphilitiques. Faute de culture pure de tréponèmes, pouvant être utilisée à la préparation de ces antigènes, Wassermann avait eu, en effet, l'idée de se servir d'extraits de foie de spécifiques héréditaires, riche en spirochètes (Voy. p. 388). La mise en présence de cet extrait hépatique et du sérum des sujets syphilisés, provoquant le phénomène de Bordet et Gengou, Wassermann avait conclu à la présence de vrais anticorps dans ce sérum et de véritables antigènes dans cet extrait. Or, quelques faits observés par Levaditi et Marie (*loc. cit.*) et par Landsteiner, montrèrent bientôt que l'hypothèse de Wassermann ne reposait sur aucune constatation démonstrative. On a vu par exemple que, dans le diagnostic de la paralysie générale, fait en se servant du liquide céphalo-rachidien, il n'était nullement nécessaire d'employer des extraits hépatiques contenant des tréponèmes ; l'extrait de foie absolument dépourvu de spirochètes provoquait presque tout aussi bien le phénomène de la déviation du complément. Cette donnée permettait d'exclure toute analogie entre les vrais antigènes et l'extrait hépatique de Wassermann. D'un autre coté, Levaditi et Marie (1) ont démontré que les principes actifs du liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux ne pouvaient être des anticorps antisyphilitiques, car ils étaient incapables de détruire *in vitro* le virus syphilitique, ou même d'en amoindrir sensiblement la virulence (expériences sur le singe). Il en est de même, d'ailleurs, des substances renfermées dans le sérum des syphilitiques, qui, elles aussi, d'après les recherches de Metchnikoff et Roux et de Neisser, sont inactives vis-à-vis de l'agent pathogène de la vérole. Or, on sait que dans les autres spirilloses expérimentales (spirillose des poules,

(1) Levaditi et Marie, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1906, vol. **62**, n° 16, p. 872.

*Tick-fever*), les vrais anticorps du sérum des animaux immunisés annihilent totalement, dans le tube à essai, l'activité pathogène du virus correspondant. Force était donc de conclure qu'il n'existe aucun rapport entre les véritables anticorps spirillaires et les prétendus anticorps syphilitiques.

Tel était l'état de nos connaissances, lorsque parurent presque simultanément les travaux de Landsteiner, Müller et Pötzel (1), de Porges et Maier (2) et de Levaditi et Yamanouchi (3), travaux qui imprimèrent une nouvelle direction à l'interprétation du phénomène de Wassermann. Ces auteurs ont démontré, en effet, que le soi-disant antigène hépatique était une substance, ou plutôt un mélange de substances solubles dans l'alcool et possédant les propriétés de certains composés existant dans la plupart des tissus normaux. Pour ce qui concerne l'extrait hépatique, on a pu identifier ces substances d'une part avec les *lipoïdes*, en particulier la lécithine, d'autre part avec les *sels biliaires*. Il fut possible à Porges et Maier et à Levaditi et Yamanouchi de faire le séro-diagnostic de la syphilis et de la paralysie générale, d'une part avec la lécithine pure (*ovo-lécithine* de Merk, ou *lécithol* de Riedel), d'autre part avec les sels biliaires, particulièrement le *glycocholate de soude*. De son côté, Fleischmann (4) réussit à remplacer l'extrait de foie par un autre colloïde soluble dans l'éther, la *cholestérine*, cependant que Sachs et Altmann (5) provoquèrent la fixation du complément avec le sérum des syphilitiques et *l'oléate de soude*.

L'extrait de foie doit donc les qualités en vertu desquelles

(1) Landsteiner, Müller et Pötzel, *Wiener klin. Woch.*, 1907, n^os^ 46 et 50.

(2) Porges et Maier, *Berl. klin. Woch.*, 16 décembre 1907, vol. **44**, n° 50, p. 1599.

(3) Levaditi et Yamanouchi, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1907, vol. **63**, p. 740.

(4) Fleischmann, *Berl. klin. Woch.*, 1908, vol. **45**, n° 10, p. 490.

(5) Sachs et Altmann, *Berl. klin. Woch.*, 1908, n° 10, p. 494.

il intervient dans la réaction de Wassermann, à la présence de lipoïdes et de sels biliaires. Ces lipoïdes n'existent d'ailleurs pas exclusivement dans le foie ; Levaditi et Yamanouchi (1) les ont retrouvés dans le cerveau, les hématies, les globules blancs et le sérum sanguin, tandis que Landsteiner et ses collaborateurs les ont décelés dans le cœur du cobaye.

Nous devons conclure de ces observations que la séro-réaction de la syphilis et de la paralysie générale n'est pas due à l'intervention d'anticorps ou d'antigènes syphilitiques dans le sens habituel du mot et n'a aucun rapport direct avec le tréponème pâle (2) . Il y a lieu plutôt d'admettre qu'au cours de la vérole, accompagnée de manifestations cutanées, le sérum s'enrichit en certains principes colloïdaux qui ont la propriété de précipiter facilement en présence des lipoïdes et des sels biliaires, et de fixer ainsi le complément hémolytique. Il ne s'agit pas de l'apparition de nouvelles substances en relation avec le tréponème, mais d'un enrichissement des humeurs en principes qui existent déjà en moindre quantité, dans chaque sérum normal. Nous en avons la preuve dans le fait que ce sérum normal, à la condition qu'il soit employé à forte dose, détermine aussi le phénomène de Wassermann; de même, Levaditi et Yamanouchi (3) ont pu extraire du sérum des syphilitiques et du sérum neuf des substances solubles dans l'alcool, capables de provoquer, en présence de l'extrait de foie, la fixation du complément hémolytique.

(1) Levaditi et Yamanouchi, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1908, vol. **64**, p. 349.

(2) Le fait que les substances actives de l'extrait hépatique sont solubles dans l'alcool n'est pas un caractère permettant d'affirmer que ces substances ne peuvent pas être des antigènes. Levaditi et Mutermilch (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 1908, vol. **64**, p. 406) ont démontré, en effet, que certains antigènes cholériques, ceux qui provoquent le phénomène de Bordet et Gengou, sont également solubles dans l'alcool aqueux. C'est surtout l'activité des extraits de foie normal, et celle de la lécithine et des sels biliaires, qui constituent des arguments décisifs contre la nature antigène des extraits d'organes.

(3) Levaditi et Yamanouchi, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1908, vol. **64**, p. 27.

La nature de ces substances qui abondent dans le sérum des spécifiques nous est presque totalement inconnue. Certaines recherches de Levaditi et Yamanouchi et de Klausner (1) tendent à prouver qu'elles doivent être rapprochées des globulines et des lipoïdes (éthers de cholestérine), mais rien n'est encore certain dans cet ordre d'idées. Quant à leur origine, on peut la concevoir hypothétiquement de la façon suivante : il est admissible qu'au cours de la syphilis, pendant la période de l'engorgement de l'appareil lymphoïde, et surtout pendant celle des manifestations cutanées, il se produit une destruction de matériaux riche en globulines et en lipoïdes aboutissant à la mise en liberté dans le sérum, de principes que l'on retrouve d'ailleurs en moindre quantité dans le sérum normal. Il en est de même du liquide céphalo-rachidien, qui, au cours de la paralysie générale, et par suite d'une désintégration lente, mais progressive du cortex, s'enrichit en produits de même ordre, globulines et lipoïdes.

« *En résumé, il n'y a entre les sérums et les liquides spécifiques et normaux, que des différences quantitatives et non qualitatives, la réaction de Wassermann étant provoquée par des principes d'origine histogène et non bactériogène* » (Levaditi et Yamanouchi).

Bien entendu, cette modification de la conception théorique de la séro-réaction ne lui enlève rien de sa valeur pratique. Elle ne perdrait son intérêt, au point de vue du diagnostic de la vérole, qui si on réussissait à obtenir dans les mêmes conditions, des résultats positifs avec des sérums provenant d'individus atteints d'autres processus infectieux. Or, jusqu'à présent, une seule maladie parasitaire s'est montrée capable, au moins chez les animaux (lapins), de provoquer des changements du sérum analogues à ceux que détermine la syphilis :

(1) Klausner, *Wiener klin. Woch.*, 1908, n° 7 et n° 11. — Ces recherches, montrant la facilité avec laquelle le sérum des syphilitiques précipite lorsqu'il est mis en présence de l'eau distillée, viennent à l'appui de la conception de l'enrichissement de ce sérum en colloïdes précipitables par les lipoïdes ou par les sels.

c'est la *Trypanosomiase* (*Dourine* et *Nagana*) (1). Toutefois, l'absence des trypanosomiases humaines dans les contrées tempérées, rend impossible la confusion avec la syphilis, de sorte que le procédé de Wassermann peut être considéré actuellement comme un excellent moyen d'investigation.

(1) Voir les recherches de Landsteiner, Müller et Pötzel (*Wiener klin. Woch.*, 1907, n° 46 et 50), et de Levaditi et Yamanouchi (*Bull. de la Soc. de Pathol. exotique*, 1908, vol. **1**, n° 1, p. 26, et n° 3, p. 140).

# DEUXIÈME PARTIE

# MICROBIOLOGIE

## CHAPITRE PREMIER

### HISTORIQUE DE LA MICROBIOLOGIE DE LA SYPHILIS. DÉCOUVERTE DU TREPONEMA PALLIDUM.

Déjà à une époque reculée, au début de l'ère bactériologique, on supposait que la vérole était une maladie infectieuse d'origine microbienne. Comme pour beaucoup d'autres processus du même genre, on incriminait alors les miasmes ou les ferments et ce n'est que vers 1837 que les idées commencèrent à se préciser. A ce moment, Donné, dans son ouvrage intitulé « *Recherches microscopiques sur la nature du mucus et de la matière des divers écoulements des organes génito-urinaires chez l'homme et chez la femme* » (1), décrit un microorganisme particulier, découvert dans des ulcérations syphilitiques du pénis et de la vulve, et dans des lésions ulcéreuses du pied. Ce microorganisme, dont on trouve une reproduction dans le travail de Rille (2), se rapproche des vibrions ou des spirilles et a été dénommé par Müller « *Vibrio lineola* ». Donné pensait que l'animalcule trouvé par lui était réellement l'agent pathogène de la syphilis. Pour le prouver, il entreprit sur l'homme des expériences qui ont consisté

(1) Paris, 1837.

(2) Rille, *Münch. medizin. Woch.*, 1905, n° 29.

à provoquer chez des syphilitiques, des suppurations banales au niveau des organes génitaux et à rechercher le microbe en question dans le pus. De ces expériences il conclut que ce vibrion était bien la cause de la maladie, car il était absent dans le pus des lésions banales produites expérimentalement et n'existait que dans les manifestations nettement spécifiques. Les affirmations de Donné furent critiquées par Ricord (1). D'ailleurs, vers 1844, dans un nouveau travail, Donné (2) lui-même émit des doutes sur le caractère spécifique du *Vibrio lineola*, qu'il dit ne plus rencontrer d'une façon aussi constante dans les produits syphilitiques. Actuellement, si l'on tient compte des moyens d'investigation dont on disposait à cette époque, et si l'on compare le microorganisme de Donné aux diverses espèces de spirochètes connues, on est porté à croire que, très vraisemblablement, le *Vibrio lineola* n'était autre que le *Spirochæta refringens*, décrit par Schaudinn et Hoffmann dans les diverses manifestations spécifiques ou banales de la sphère génitale.

En 1884, au moment où la bactériologie avait fait de grands progrès et où l'agent pathogène de la tuberculose était déjà connu, Lustgarten (3), dans le laboratoire de Weigert, examina les lésions syphilitiques par les procédés de coloration qui avaient permis la mise en évidence du bacille de Koch ; il découvrit une bactérie qui, par sa forme et ses affinités colorantes, se rapprochait beaucoup du microbe tuberculeux, mais dont les caractères biologiques ne purent être précisés, la culture en ayant été impossible. Ce bacille, appelé depuis *bacille de Lustgarten*, fut retrouvé non seulement dans les accidents cutanés, mais aussi dans l'intimité des organes. Inutile de rappeler que Lustgarten considérait son microbe comme l'agent provocateur de la vérole. Cette découverte fut confirmée par Doutrelepont

(1) Ricord, *Traité pratique des maladies vénériennes*, Paris, 1838, p. 56.

(2) Donné, *Cours de microscopie*, Paris, 1844.

(3) Lustgarten, *Wien. mediz. Jahrbücher*, 1885, nº 1, p. 89.

et Schütz (1), et par Marcuse (2) ; certains auteurs attribuaient même à ce bacille une grande valeur diagnostique. Mais ces illusions ne durèrent pas longtemps. En effet, en 1886, Bitter en Allemagne, Alvarez et Tavel (3) en France, ont montré que le microbe acido-résistant de Lustgarten n'était autre que le *bacille du smegma*, saprophyte banal de la sphère génitale. Quant à la présence de ce bacille dans l'intimité des organes, elle ne prouvait nullement sa nature spécifique, car il s'agissait très probablement du bacille de Koch existant dans des lésions tuberculeuses ayant évolué chez des syphilitiques. Plus près de nous, Sabouraud émit la même opinion.

Nous n'insisterons pas sur quelques travaux de moindre importance parus dans la suite, entre autres ceux de Kassowitz et Hochsinger (4) et de Disse et Taguchi (5), qui ont incriminé des streptocoques ou des diplocoques, sans toutefois apporter des preuves convaincantes en faveur de leurs assertions. Nous mentionnerons plus spécialement les constatations faites par Van Niessen (6) et par Joseph et Piorkowsky (7), qui sont plus récentes et ont attiré davantage l'attention.

Van Niessen cultive sur gélatine, sur sérum et autres milieux, un microbe spécial qu'il affirme exister presque constamment dans la circulation des syphilitiques secondaires ou tertiaires. Ce microbe, proche parent du bacille pseudodiphtérique, est caractérisé par un grand polymorphisme, se présentant tantôt sous la forme d'un microcoque, tantôt sous l'aspect d'un bâtonnet court, ou d'un long bacille ren-

(1) Doutrelepont et Schütz, *Deutsche mediz. Woch.*, 1885, p. 320.

(2) Marcuse, *Vierteljahresbericht f. Dermat. und Syphilis*, 1888, p. 343.

(3) Alvarez et Tavel, *Arch. de physiologie normale et pathologique*, 1885, vol. **6**, p. 303.

(4) Kassowitz et Hochsinger, *Wien. mediz. Blätter*, 1886, nos 1-4.

(5) Disse et Taguchi, *Das Contagium des Syphilis.* Tokio, 1887.

(6) Van Niessen, *Wien. mediz. Woch.*, 1906, no 27.

(7) Joseph et Piorkowsky, *Berlin. klin. Woch.*, 1902, nos 12 et 13, et *Deutsche mediz. Woch.*, nos 50-52.

fermant des corpuscules métachromatiques. Van Niessen le considère comme l'agent pathogène de la vérole et prétend, en l'inoculant, avoir réussi à reproduire des accidents nettement spécifiques chez le porc et le singe. Malgré ses affirmations, cet auteur ne parvint pas à entraîner la conviction et à démontrer l'exactitude des faits avancés par lui. Tout récemment encore, Neisser (1) consentit à contrôler de nouveau ces expériences, et à inoculer les cultures de Van Niessen à diverses espèces de singes sensibles. Il n'obtint aucun résultat positif.

Tout aussi peu démonstratives sont les recherches de Joseph et Piorkowsky. Ces observateurs, frappés de la grande fréquence avec laquelle se transmet la syphilis paternelle au rejeton, ainsi que du fait que le virus spécifique traverse facilement le placenta, dans lequel il doit se développer, imaginèrent d'ensemencer sur cet organe du liquide spermatique, voire même du sang provenant de syphilitiques. Ils obtinrent dans 17 cas de syphilis acquise, des cultures pures d'un bacille ayant plus d'un point commun avec le bacille pseudo-diphtérique. Ils prétendent aussi avoir, à l'aide de ces cultures, transmis la vérole à certains animaux. Pourtant, lorsqu'ils voulurent établir le pouvoir pathogène par des recherches faites sur l'homme, ils n'obtinrent que des résultats négatifs, ce qui enlève toute valeur à leurs constatations (2).

Tous ces travaux attribuant la syphilis à la pénétration dans l'organisme d'une foule de bactéries plus ou moins bien définies, sont entachés de nullité, car les résultats enregistrés n'ont été ni constants, ni précis ; de plus, jamais les observateurs

(1) A. Neisser, Baermann et Halberstædter, *Deutsche mediz. Woch.*, 1906, nos 1-3.

(2) A l'occasion de ces recherches, nous mentionnerons celles de Jullien et de Lisle, faites, il y a quelques années, à Paris. Ces auteurs ont considéré comme agent pathogène de la vérole, un bacille trouvé par eux dans le sang des syphilitiques et qu'ils ont pu cultiver sur des milieux spéciaux. Ces recherches, faites en partie dans le laboratoire de M. Metchnikoff à l'Institut Pasteur, parurent si peu convaincantes, qu'elles n'eurent pas l'approbation de ce savant et furent publiées malgré lui.

ne purent, à l'aide de leurs cultures, reproduire la maladie chez l'homme, ou chez les animaux habituellement sensibles à la syphilis.

Mais les bactéries ne furent pas seules incriminées. Étant donné qu'il existe, chez le cheval, une maladie des organes génitaux ressemblant à la syphilis (*Dourine*), pouvant être transmise par le coït et engendrée par un Trypanosome, il était naturel de rechercher si la vérole n'était pas, elle aussi, provoquée par des protozoaires. Ainsi Schüller (1) prétend avoir découvert dans les produits spécifiques, certains corpuscules entourés de poils et donnant des sacs remplis de spores, corpuscules qu'il dit avoir cultivés. Mais ce sont surtout les travaux de Siegel qui méritent d'être discutés, car s'ils n'ont pas plus de valeur que ceux de Schüller et des auteurs précédents, ils ont du moins l'avantage d'avoir provoqué la découverte du véritable microbe de la syphilis.

Siegel (2) entreprit des recherches sur l'agent pathogène de la variole, de la scarlatine et de la fièvre aphteuse et publia en 1905, dans le Recueil de l'*Académie des Sciences* de Berlin, une série de notes d'où il résulte que le microbe de ces maladies contagieuses est un protozoaire dénommé *Cytorrhyctes*. Ayant appliqué le même procédé d'investigation à l'étude de la syphilis, maladie qui, d'après Siegel, présente plus d'un point commun avec ces affections éruptives, cet auteur découvre un protozoaire ressemblant au *Cytorrhyctes* de la variole et n'hésite pas à en faire l'agent pathogène de la maladie de Fracastor. Il accompagne ses publications d'un grand nombre de micro-photographies destinées à démontrer non seulement la présence du *Cytorrhyctes luis* dans les divers produits spécifiques de l'homme et des animaux, mais aussi

(1) Schüller, *Centralbl. f. Bakteriologie*, vol. **27**, p. 516; vol. **32**, p. 342; *Deutsche Aerftezeit.*, 1905, fasc. XII.

(2) Siegel, *Abhandlungen der Kgl. preuss. Akademie der Wissenschaften*, Berlin, 1905; *Medizin. Klinik*, 1905, nº 56, p. 1449; *Münchener mediz. Woch*, 1906, nºs 28-29; *Centralbl. für Bakteriologie*, 1906, vol. **42**, fasc. III et IV.

tous les détails du cycle évolutif de ce protozoaire. Malheureusement, il est impossible de s'en faire une opinion exacte de par le simple examen de ces micro-photographies. On ne distingue, en effet, que des corpuscules extrêmement petits et mal définis, qui peuvent être aussi bien des parasites que des précipités ou des impuretés, si fréquentes dans certaines préparations peu soignées. N'ayant jamais réussi à voir, ni à l'état vivant, ni après coloration, ce prétendu protozoaire de la syphilis, nous nous bornons à en donner une description d'après les publications de Siegel et celles de Franz Eilhard Schulze (1), son maître, professeur de zoologie à l'Université de Berlin, et de Walter Schulze (2), son collaborateur.

Dans le sang syphilitique, examiné à l'état frais, le *Cytorrhyctes luis* se présente sous la forme de corpuscules dont des dimensions varient de 1/2 μ à 2 μ et demi, et dont la forme est tantôt ronde, tantôt ovalaire ou piriforme (3). Les individus jeunes montrent, après coloration à l'azur-éosine ou au bleu de méthylène boraté, deux noyaux assez distincts ; ces individus sont généralement pourvus d'un flagelle et sont doués d'une vive mobilité. Le protoplasma ne fixe pas la matière colorante et apparaît comme une zone claire entourant les masses nucléaires. A un stade plus avancé, on constate une multiplication des noyaux dont le nombre peut doubler ou tripler. On remarque alors des corpuscules plus gros, ressemblant aux ookynètes de l'*Hæmogregarina Stepanovi*. Le sang n'est pas seul à contenir, d'après Siegel, le *Cytorrhyctes luis* ; on le trouve également dans le suc d'organes provenant de singes et de lapins inoculés avec la syphilis. Il résulte, en effet, des travaux de F. Schulze et de

(1) Franz Eilhard Schulze, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, nº 21.

(2) Walter Schulze, *Ziegler's Beiträge zur pathologische Anatomie*, 1906, vol. **39**, p. 180; *Berlin. klin. Woch.*, 1905, nº 23, p. 733.

(3) Siegel rapproche son parasite des formes bizarres observées dans les produits syphilitiques par Stassano (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1901, vol. **132**, p. 800).

W. Schulze, que le parasite en question peut être décelé sur des frottis ou même sur des coupes de rein et d'iris de lapins syphilisés. Le premier de ces auteurs affirme que le suc du parenchyme rénal est très riche en *Cytorrhyctes*, surtout trois semaines après l'inoculation du virus. Il suffit alors de diluer ce suc dans un peu d'eau pour constater des formes mobiles et pourvues de cils. Il faut seulement avoir soin d'employer un très fort grossissement (plus de mille diamètres) et le meilleur objectif apochromatique à immersion. D'un autre côté, W. Schultze, se servant d'une méthode de coloration à l'hématoxyline-alun combinée à l'azur (1 p. 1000), a pu déceler et figurer le *Cytorrhyctes* dans l'iris des lapins ayant reçu des produits syphilitiques dans la chambre antérieure de l'œil.

Comment faut-il interpréter ces recherches et quelle valeur doit-on leur attribuer ? Quoique actuellement, pour la grande majorité des savants, le *Cytorrhyctes luis*, s'il existe, ce qui est fort douteux, n'ait aucun rapport avec la syphilis, nous voulons cependant énumérer les objections qui peuvent lui être faites. On doit se demander tout d'abord si les corpuscules énigmatiques décrits dans le sang, ne sont pas simplement des productions existant normalement dans cette humeur, telles par exemple, les plaquettes de Bizozzero. Il en est, en effet, parmi ces dernières, dont les dimensions ne dépassent pas celles du *Cytorrhyctes*, qui possèdent des masses chromatiques et même des prolongements protoplasmiques pouvant simuler des flagelles. Souvent aussi, dans des préparations de sang frais conservé entre lame et lamelle, il se forme des filaments réfringents terminés par un renflement piriforme et qui offrent un mouvement brownien assez vif. Parmi ces formations, on en voit qui pourraient être prises par un observateur inexpérimenté, pour des parasites flagellés ; elles ne sont en réalité que des fragments étirés du protoplasma des globules rouges. Il faudrait donc, pour démontrer que le *Cytorrhyctes* est réellement en relation avec la syphilis, le différencier nette-

ment des éléments du sang normal et prouver qu'il existe exclusivement dans le sang syphilitique. Or, c'est là le point qui fut contesté par tous ceux qui tentèrent de vérifier les constatations de Siegel.

D'un autre côté, ce dernier prétend avoir démontré l'existence de son parasite non seulement dans l'iris des lapins syphilisés, mais aussi dans le rein de ces animaux. A cela on doit objecter que, si aucun doute ne saurait subsister sur la possibilité d'inoculer avec succès la syphilis dans la cornée du lapin, on n'a constaté que rarement par la méthode expérimentale, la généralisation du virus spécifique chez cette espèce animale. Ainsi Neisser, Baermann et Halberstädter (1) n'ont jamais réussi à transmettre la syphilis à des singes, en leur inoculant des organes de lapins injectés sous la peau avec des produits syphilitiques. Il est vrai que dans des expériences toutes récentes, Neisser, en portant du virus spécifique dans le testicule des lapins, constata une généralisation, les viscères de ces animaux ayant provoqué, chez le singe, des lésions syphilitiques au point scarifié (2). Toutefois, il s'agit là d'un procédé d'inoculation tout spécial et qui ne fut pas employé par Siegel. Si l'on ajoute à cela les caractères imprécis des descriptions et même des reproductions photographiques de cet auteur, on est définitivement convaincu que les affirmations des savants de l'*Institut zoologique* de Berlin ne reposent sur aucune base solide et doivent être rangées dans la longue série de recherches stériles qui précédèrent la découverte du *Treponema pallidum*. Comme nous l'avons déjà remarqué plus haut, ces constatations de Siegel ont sur celles de ses prédécesseurs, l'avantage d'avoir provoqué les recherches qui devaient aboutir à la découverte du véritable agent pathogène de la vérole.

Avant d'exposer en détail les constatations du regretté

(1) A. Neisser, Baermann et Halberstædter, *Deutsche med. Woch.*, 1906, nos 1-3.

(2) A. Neissser, *Dermat. Zeitschrift*, 1908, vol. **15**, fasc. II, p. 73.

Schaudinn et de son collaborateur Hoffmann, nous croyons utile d'indiquer l'état des connaissances que l'on possédait alors sur les *qualités du virus syphilitique.* Nous avons énoncé, dans la première partie de ce travail, les données acquises grâce aux recherches de Metchnikoff et Roux et de Neisser, sur l'extrême fragilité de ce virus et sur sa grande sensibilité à l'égard des agents physiques, tels que la chaleur et la dessiccation, ou chimiques, comme la glycérine, etc., etc. On s'est aussi demandé si le microbe de la vérole ne devait pas être classé parmi les agents pathogènes capables de traverser certains *filtres*, autrement dit, s'il n'appartenait pas à la catégorie des microorganismes dits *invisibles.* Il est établi, depuis les recherches inaugurées par Löffler et Schütz, que toute une série de parasites pathogènes, en particulier le microbe de la fièvre aphteuse, de la péripneumonie des bovidés, de la peste aviaire et même de la rage, passent à travers des bougies qui sont imperméables pour les plus petits vibrions connus, ceux des eaux par exemple. Klingmüller et Baermann (1) furent les premiers à étudier cette filtrabilité du virus syphilitique en procédant de la façon suivante : ils employèrent comme matériel virulent, des syphilomes primaires et des condylomes plats, qu'ils triturèrent préalablement pendant une ou deux heures, et qu'ils mélangèrent à une certaine quantité d'eau salée physiologique. L'émulsion ainsi obtenue fut filtrée à travers des bougies Berkefeld (pression 250 millimètres d'eau), bougies qui avaient été auparavant éprouvées avec une culture du choléra des poules. Seuls les filtres absolument imperméables pour ce microbe relativement petit, furent employés. Les auteurs s'inoculèrent soit par scarifications, soit par injections sous-cutanées, le produit du filtrage et entreprirent trois expériences dont les résultats furent concordants. Malgré l'inoculation d'une grande quantité de virus filtré et le soin qu'ils eurent de

(1) Klingmueller et Baermann, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1904, n° 21.

prolonger le contact, ils n'observèrent aucune manifestation syphilitique ni locale, ni générale. Ils conclurent que *le microbe de la vérole ne traverse pas les bougies et que, par conséquent, il ne doit pas être rangé parmi les microorganismes dits invisibles.*

Ces recherches furent reprises peu de temps après par Metchnikoff et Roux (1) qui, tout en exprimant leur admiration pour Klingmüller et Baermann, dont ils acceptaient volontiers les conclusions, formulèrent quelques objections. Ainsi ils font remarquer que « le délai de plusieurs heures nécessaire pour obtenir le liquide filtré, et l'eau dite physiologique qui servait pour la dilution, étaient peut-être déjà capables d'altérer la virulence ». Pour que les expériences des auteurs allemands soient rigoureusement démonstratives, il fallait donc entreprendre des recherches de contrôle et inoculer à des sujets sensibles l'émulsion virulente non filtrée. « Comme il est inadmissible, disent Metchnikoff et Roux, de se servir d'un être humain comme sujet de contrôle, on conçoit bien la supériorité des expériences exécutées sur les anthropoïdes. Assurément moins héroïques, elles sont cependant plus concluantes et plus précises que celles que l'on fait sur l'homme. » Aussi les savants de l'Institut Pasteur se sont-ils empressés de combler cette lacune en procédant de la façon suivante :

Du virus provenant de chancres indurés de la verge et de deux syphilides chancriformes d'une femme, fut dilué dans 2 centimètres cubes d'humeur aqueuse de mouton et filtré sur une bougie Berkefeld 12 A, bougie dont on avait préalablement contrôlé la perméabilité à l'aide d'une culture du microbe de la péripneumonie des bovidés. Cette bougie laissait passer ce microbe, mais retenait les vibrions des eaux et le vibrion cholérique. Après l'opération, dont la durée ne dépassa pas cinquante minutes, on inocula par scarifications le liquide filtré à l'arcade sourcilière et à la cuisse d'un Chimpanzé.

(1) Metchnikoff et Roux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, vol. **18**, p. 658.

Au même moment, un autre Chimpanzé témoin reçut par le même procédé opératoire, l'émulsion virulente non soumise à la filtration. Le résultat fourni par cette expérience fut des plus nets : tandis que le premier animal, scarifié avec le liquide filtré, ne montra aucune manifestation spécifique, le second eut, trente-sept jours après, un chancre de l'arcade accompagné d'une tuméfaction ganglionnaire et suivi d'une éruption secondaire typique. Metchnikoff et Roux conclurent de ces résultats que « *le virus syphilitique ne traverse pas la bougie Berkefeld, qui laisse cependant passer le virus de la péripneumonie des bovidés* » (1).

Aucun doute ne pouvait subsister : le microbe de la vérole n'entrant pas dans la catégorie des microorganismes invisibles, ses dimensions devaient être suffisantes pour qu'il puisse être découvert et étudié au moyen du seul examen microscopique. Nous verrons dans ce qui suit, que ces prévision se sont réalisées plus tôt même qu'on ne l'espérait à l'époque où ces expériences de filtration furent entreprises.

Vers le mois de février 1905, Köhler, le directeur de l'*Office sanitaire de Berlin*, nomma une commission composée de médecins et de naturalistes compétents, qu'il chargea de vérifier si, comme l'affirmait Siegel, le *Cytorrhyctes luis* était véritablement l'agent pathogène de la syphilis. Cette commission devait travailler à l'Office sanitaire et était composée de Hoffmann, premier assistant de Lesser, pour la clinique et l'histologie, de Neufeld et Gonder pour la bactériologie, et de Schaudinn pour les études zoologiques.

Schaudinn était non pas médecin, mais un protozoologiste de valeur, dont la réputation, déjà universelle, était établie par des recherches concernant les coccidies, les protozoaires

(1) Signalons une publication toute récente de Jancke, un élève de Siegel, parue dans la *Mediz. Klinik* (1907, n° 17, p. 486), d'après laquelle le virus syphilitique traverserait la bougie Chamberland (inoculation du liquide filtré aux singes inférieurs). Ce résultat nous paraît extraordinaire et d'autant plus étonnant, qu'il est isolé et en contradiction avec les recherches précises de Metchnikoff et Roux.

hémoparasites et les spirilles. Il avait fait de ces spirilles, en particulier de ceux de la fièvre récurrente, un sujet d'études suivies, entreprises pendant son séjour à Rovigno et en Herzégovine. De plus, au cours de ses travaux sur le *Leucocytozoon Ziemanni*, hématozoaire de la chevêche, il avait trouvé dans le cycle évolutif de ce parasite, des stades qui permettaient d'établir une étroite parenté entre les protozoaires flagellés et les spirochètes. Schaudinn connaissait donc à fond tout ce qui concerne la question des spirilles et son œil était particulièrement exercé pour distinguer les exemplaires les plus fins de ce genre de microorganismes.

Tout en cherchant dans les chancres syphilitiques et les lésions secondaires extirpées par Hoffmann, le prétendu parasite de Siegel, introuvable d'ailleurs, Schaudinn fut frappé, le 3 mars 1905, de l'existence, dans le suc frais d'une papule très légèrement érodée, d'un très petit spirochète mobile et extrêmement difficile à étudier. Voici en quelques mots l'observation du cas, désormais historique, qui servit à la découverte du microbe de la vérole :

Il s'agit d'une femme âgée de vingt-cinq ans, présentant depuis le 20 janvier 1905, un nodule indolore de la grande lèvre. Le 3 mars on observe des syphilides papulo-squameuses, une hypertrophie ganglionnaire indolore généralisée et un accident primaire accompagné de papules légèrement érodées, au niveau des organes génitaux. Une de ces papules fut extirpée par Hoffmann et c'est dans le suc de la face profonde de la lésion, que Schaudinn vit pour la première fois le *Treponema pallidum*.

Schaudinn communiqua sa découverte à son collaborateur Hoffmann et, à partir de ce moment, les deux savants entreprirent la recherche du spirochète dans des produits syphilitiques d'âge et de caractères variés (1). Les premiers résultats furent publiés le 10 avril 1905 dans le recueil des

(1) Certains auteurs, en parlant de la découverte du *Treponema pallidum*, séparent le nom de Schaudinn de celui de Hoffmann et attribuent exclusivement au grand zoologiste allemand la paternité de cette découverte. S'il est vrai que Schaudinn fut le premier à voir le tréponème et à saisir son importance étiologique, il est juste de tenir compte de la collaboration précieuse d'un syphilologue aussi expérimenté que Hoffmann, qui l'a beaucoup aidé dans sa tâche.

travaux de l'*Office sanitaire de Berlin* (1) ; cette note préliminaire montre avec quelle prudence procédèrent ces savants dans leurs investigations. Après avoir mentionné les recherches de Berdal et Bataille (2), de Csillag (3) et de Rôna (4), ayant trait à la présence de gros spirilles dans diverses lésions de la sphère génitale, lésions banales ou de nature syphilitique, Schaudinn et Hoffmann affirment avoir décelé dans les processus spécifiques primaires et secondaires, l'existence de deux espèces de spirochètes dont voici les principaux caractères :

Le premier type, dénommé par Schaudinn *Spirochæta pallida*, à cause de sa faible réfringence et de son affinité peu marquée pour les matières colorantes, est un spirochète à ondulations régulières et très serrées, dont la longueur varie entre 4 et 10 $\mu$ (en moyenne 7 $\mu$), et dont l'épaisseur, difficile à mesurer, est d'environ un demi $\mu$. Le nombre des ondulations oscille entre trois et douze et les extrémités sont terminées en pointes. Quant aux mouvements, ils sont analogues à ceux des autres spirochètes bien connus, à savoir : rotation autour de l'axe longitudinal, progression, rétrocession et mouvements pendulaires. Le *Spirochæta pallida* est difficile à distinguer à l'état vivant à cause de sa faible réfringence ; de plus, son affinité pour les couleurs d'aniline est peu accusée et il a fallu vingt-quatre heures de coloration au Giemsa pour le mettre en évidence (Voy. *Planche II*, fig. 1).

Par contre, le second type, appelé par les auteurs *Spirochæta refringens*, est un parasite sensiblement plus gros que le *pallida*, plus réfringent que ce dernier et à spires beaucoup moins nombreuses et moins serrées. Il est également plus facile à colorer que le tréponème pâle (Voy. fig. 21, *a*, p. 226).

De ces deux espèces de spirochètes, seul le type pâle existe

(1) Schaudinn et Hoffmann, *Arbeiten aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1905, vol. **22**, fasc. II, p. 527.

(2) Berdal et Bataille, *Médecine moderne*, 1891, p. 340.

(3) Csillag, *Arch. f. Dermat. und Syphilis*, 1898, vol. **46**, p. 150.

(4) Rôna, *Arch. f. Dermat. und Syphilis*, 1903, vol. **67**, p. 259.

exclusivement dans la profondeur des manifestations syphilitiques primaires et secondaires et dans l'intimité des ganglions lymphatiques satellites du chancre. Le *refringens*, au contraire, se rencontre non seulement à la superficie des lésions spécifiques, mais aussi dans des manifestations non syphilitiques, comme les condylomes acuminés ou papillomes.

Tels sont les faits publiés par Schaudinn et Hoffmann dans cette première note préliminaire qui contient, en tout, treize observations. Les auteurs se gardent de formuler des conclusions définitives au sujet du rôle joué par ces deux espèces de spirochètes dans la pathogénie de la syphilis ; leur travail n'est qu'un simple exposé des faits enregistrés.

Dans une seconde publication faite peu de temps après (1), Schaudinn et Hoffmann apportent de nouvelles données tendant à prouver l'existence d'une relation intime entre le *Spirochæta pallida* et la syphilis. Cette fois les auteurs abandonnent la recherche du parasite dans les lésions spécifiques ouvertes, et pratiquent surtout l'examen des ganglions lymphatiques satellites du chancre. Ils désirent ainsi éliminer l'objection qu'on pouvait adresser à leur première découverte, à savoir que les spirochètes décelés dans les manifestations syphilitiques ouvertes n'étaient que des agents d'infection secondaire, venus du dehors. Il résulte de ce nouveau travail, que Schaudinn et Hoffmann ont réussi à déceler le *Spirochæta pallida* dans huit ganglions nettement syphilitiques, examinés après extirpation (2 cas) ou par ponction (6 cas). Le parasite existait dans le suc ganglionnaire en l'absence de tout autre microorganisme, la durée de la maladie ayant varié de quelques semaines à quatre mois. Très prudents dans leurs conclusions, Schaudinn et Hoffmann résument de la façon suivante cette nouvelle série de constatations : « *Quoiqu'il nous ait été possible de trouver régulièrement le* Spirochæta pallida, *microorganisme apparemment différent des autres espèces des spirochètes bien connus, dans le suc ganglionnaire*

(1) Schaudinn et Hoffman, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 18.

*de huit syphilitiques, nous sommes encore loin d'avoir une opinion arrêtée au sujet de l'importance étiologique de ce spirochète.* Nous nous contentons, comme nous l'avons fait dans notre premier travail, de communiquer les constatations recueillies jusqu'à ce jour, en attendant que le problème soit résolu par des recherches futures. »

Déjà quelque temps avant la publication de sa première note, Schaudinn fit connaître à Metchnikoff les résultats de ses investigations et lui envoya, par l'intermédiaire du professeur Kraus, de Vienne, une série de préparations dans lesquelles on vit, pour la première fois en France, le spirochète qui devait être bientôt considéré comme agent pathogène de la syphilis. Dans sa lettre, le regretté zoologiste, parlant de ses constatations, se montrait de plus en plus confiant dans le rôle étiologique de ce microbe, et priait Metchnikoff de lui envoyer des frottis de chancres simiens, afin d'y rechercher le tréponème. Il espérait ainsi apporter une preuve de plus en faveur de sa thèse.

La nouvelle de la découverte encore inédite de Schaudinn ne surprit pas les expérimentateurs de l'Institut Pasteur; au contraire, elle fut accueillie très favorablement, car l'hypothèse de l'étiologie spirillaire de la syphilis avait été déjà envisagée par eux. Ainsi, quelque temps auparavant, Metchnikoff avait eu connaissance de certaines recherches faites à Bruxelles par Bordet et Gengou (1), qui avaient trouvé des spirochètes fins, disposés en tire-bouchons et faiblement colorables, dans le suc d'un chancre syphilitique. Ces spirochètes, qu'ils coloraient par le bleu de méthylène phéniqué de Kühne et le violet de gentiane de Nicolle, étaient assez nombreux dans des préparations provenant de ce premier cas. Mais, comme les recherches ultérieures faites sur cinq autres accidents primaires, sur du suc de ganglions lymphatiques et de papules cutanées et sur du sang syphilitique,

(1) J. Bordet, *Soc. Royale des Sc. médicales de Bruxelles*, 1905, vol. **63**, n° 5, p. 124; *Soc. clinique des Hôp. de Bruxelles*, 1905, juin; *Presse médic. Belge*, 1905, p. 614.

ne fournirent que des résultats négatifs, Bordet et Gengou hésitèrent à publier leurs observations.

D'ailleurs, assez longtemps avant la communication de Schaudinn, Metchnikoff, en collaboration avec Levaditi, chercha des spirilles dans un liquide provenant de vésicules marquant le début du chancre chez un Orang-outang. Mais, soit que la coloration des préparations par le Giemsa ne fût pas suffisante, soit que l'examen à l'état frais ne fût pas pratiqué dans de bonnes conditions d'éclairage et de grossissement, le fait est que le résultat de ces investigations fut absolument négatif. Ces remarques avaient même amené Metchnikoff à mettre en doute la possibilité d'une intervention des spirochètes dans la pathogénie de la vérole. Voici comment il s'exprimait à ce sujet (1) : « Si les parasites de la syphilis étaient des spirilles beaucoup plus petits que ceux d'Obermeyer ou de la spirillose brésilienne des oiseaux, on aurait pu constater leur présence par les mouvements des corpuscules suspendus dans la sérosité syphilitique. L'absence de ces mouvements fait plutôt supposer qu'il s'agit dans la syphilis d'un microbe immobile ». Ce n'était là, d'ailleurs, qu'une simple supposition, car les recherches entreprises dans cette voie ne furent ni assez nombreuses, ni assez approfondies, pour permettre d'en tirer des conclusions définitives.

Dès qu'ils eurent connaissance des travaux de Schaudinn et Hoffmann, Metchnikoff et Roux cherchèrent de leur côté le spirochète dans les accidents primaires et secondaires des singes syphilisés. Plus heureux que Schaudinn, qui n'avait pas décélé ce parasite dans les frottis de chancres simiens envoyés par Kraus, ces auteurs constatèrent quelques tréponèmes pâles typiques dans les lésions cutanées des Macaques et des Chimpanzés. Le 16 mai 1905, ils publièrent à l'*Académie de médecine* de Paris (2) leurs premiers résultats,

(1) Metchnikoff et Roux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 3e mémoire, 1904, vol. 18, p. 662.

(2) Metchnikoff et Roux, *Bulletin de l'Académie de médecine*, vol. 53, p. 468 ; *Bulletin médical*, 17 mai 1905, p. 38.

à savoir la présence du parasite de Schaudinn chez quatre des six singes examinés.

Ces constatations tendaient ainsi à démontrer le rôle pathogène du microbe découvert par les savants allemands. La présence du spirochète à la surface et dans la profondeur des chancres syphilitiques, sa pullulation, à l'exclusion d'autres microorganismes, dans les ganglions satellites du chancre, enfin son existence dans les manifestations spécifiques primaires et secondaires du singe, rendaient de plus en plus probables ses rapports intimes avec la vérole. Nous disons *probables* et non pas *certains*, car les faits accumulés à Berlin et à Paris n'étaient pas à l'abri de toute objection. En effet, la plupart des lésions dans lesquelles furent constatés les spirochètes pâles, étaient des lésions ouvertes et pouvaient par conséquent être infectées secondairement. Quant aux ganglions, les microorganismes qu'ils contenaient pouvaient également y être amenés de l'extérieur par le courant lymphatique venant de l'ulcération correspondante. Il fallait, pour entraîner la conviction, trouver le tréponème soit dans des lésions complètement fermées, soit dans l'intimité même des organes examinés au cours de l'évolution de la syphilis. Cette lacune fut comblée, lorsqu'on eut l'idée d'examiner les manifestations cutanées et viscérales de l'hérédo-syphilis. Buschke et Fischer (1) furent les premiers à découvrir sur frottis, des tréponèmes typiques dans les tissus d'un nouveau-né atteint de syphilis héréditaire. Il s'agissait d'un enfant âgé de dix semaines, issu d'un père syphilitique et atteint d'un exanthème papuleux généralisé. A la nécropsie, faite trente-six heures après la mort, on constata une induration de la rate, de l'œdème pulmonaire, de la néphrite hémorragique et un *foie silex*. Sur les frottis faits avec du suc de foie et de rate, les auteurs décelèrent de très nombreux spirilles dont les caractères étaient ceux du *Spirochæta pallida*, comme

(1) Buschke et Fischer, Démonstration à l'hôpital Urban de Berlin, faite le 11 mai 1905. *Mediz. klinik.* 1905, n° 24 ; *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 20.

l'a vérifié Schaudinn, auquel les auteurs ont envoyé leurs préparations. Ces spirochètes étaient absents dans les ganglions et les papules cutanées.

Malgré le grand intérêt de ces observations, Buschke et Fischer hésitèrent à les interpréter et ne firent que les enregistrer. Voici, en effet, les objections qu'ils formulèrent eux-mêmes : étant donné que leurs constatations portaient sur le cadavre, ils se demandaient si l'existence de ces spirochètes dans les tissus n'était pas due à une pénétration *post mortem* de parasites provenant de l'intestin. De plus, l'enfant ayant présenté pendant la vie des lésions cutanées ouvertes, l'infection a pu se faire du dehors. « Ces objections, disent Buschke et Fischer, nous empêchent de conclure d'une seule observation que le *Spirochæta pallida* joue un rôle important dans l'étiologie de la syphilis. Toutefois son existence dans l'intimité des organes est digne d'attirer l'attention. » Peu de temps après la publication de leur premier mémoire, ces observateurs réussirent à découvrir quelques tréponèmes typiques dans des frottis faits avec le sang du même enfant, puisé pendant la vie, mais examiné ultérieurement; cependant ils continuèrent à ne pas se prononcer.

Presque en même temps que Buschke et Fischer et indépendamment de ces auteurs, Levaditi (1) recherche le parasite de la vérole dans les lésions cutanées et viscérales de l'hérédo-syphilis. Il le découvre non seulement dans les bulles de pemphigus encore fermées, mais aussi dans le foie, la rate, la moelle osseuse et la plupart des organes d'un nouveau-né issu de procréateurs atteints de spécificité. Les préparations de pemphigus furent présentées à l'*Académie de médecine*, dans la même séance où Metchnikoff et Roux firent leur communication sur la microbiologie de la syphilis expérimentale, et ces constatations furent publiées en détail

(1) Levaditi, *La Presse médicale*, 1905, n° 43, 31 mai; *C. R. de la Société de Biologie*, 1905, vol. 58, p. 845.

bientôt après. Contrairement à Buschke et Fischer, Levaditi n'hésita pas à considérer la présence du tréponème dans les tissus des hérédo-syphilitiques comme un des principaux arguments en faveur de la spécificité du *Spirochæta pallida.*

Telles sont les différentes étapes de la découverte du microbe de la syphilis. Dans la suite, d'innombrables recherches vinrent confirmer ces premières constatations et consacrer définitivement la grande découverte de Schaudinn et Hoffmann. Soit par la méthode des frottis, soit par le procédé des coupes, on est parvenu a démontrer la présence constante du parasite dans les lésions spécifiques, ainsi que ses rapports intimes avec les altérations caractéristiques de la vérole. Quoique jusqu'à présent on n'ait pu encore obtenir le tréponème en culture pure, nul doute ne saurait subsister en ce qui concerne son importance étiologique dans la syphilis.

# CHAPITRE II

## ÉTUDE MORPHOLOGIQUE DU TREPONEMA PALLIDUM.

### § I. — Aspect du Treponema pallidum examiné à l'état vivant.

L'étude du tréponème à l'état vivant peut être faite soit à l'aide du microscope ordinaire, avec immersion et oculaire compensateur, soit au moyen de l'*ultra-microscope*.

Examiné par le premier procédé, en ayant soin de se servir d'un fort éclairage (bec Auer ou arc voltaïque), le spirochète apparaît comme un filament extrêmement mince, pourvu d'ondulations régulières et d'extrémités terminées en pointes. Sa grande ténuité et sa faible réfringence rendent assez difficile l'étude de sa structure. Il est recommandable, si on désire le découvrir facilement, de le rechercher au voisinage des globules rouges ou des détritus cellulaires. On le décèle alors attaché par une de ses extrémités à ces globules ou à ces débris. Voici, d'après Schaudinn (1), la description de ses caractères à l'état vivant : « Il est facile, après un certain entraînement, de différencier sur préparations fraîches le *Treponema pallidum* des autres espèces de spirochètes; la finesse et la faible réfringence de ce tréponème, réunies aux caractères des spires, qui sont nombreuses (10 à 26), serrées, profondes et régulières, rendent impossible la confusion avec d'autres microorganismes du même genre. Mais le caractère principal réside en ce que ce parasite conserve sa disposition spiralée non seulement pendant ses mouvements, mais aussi

(1) Schaudinn, Travaux publiés après la mort de Schaudinn, par Hartmann et Prowazek. — *Arbeiten aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1907, vol. 26, fasc. I$^{er}$, p. 11.

à l'état de repos; au contraire, chez les autres spirochètes les spires disparaissent dès que les parasites deviennent immobiles. Cette différence est due à ce que chez le *Treponema pallidum* les spires sont préformées et ne s'aplatissent qu'occasionnellement, à la suite d'altérations régressives, tandis que chez les autres spirilles elles n'apparaissent qu'au cours des mouvements de rotation ». Cette description formulée par Schaudinn au début de ses recherches, ne doit être modifiée que sur un seul point : il résulte des constatations de Hoffmann et Prowazek (1) et de Hartmann et Mühlens (2), qu'un spirochète saprophyte de la bouche, le *Spirochæta dentium*, est également pourvu de spires préformées ne disparaissant pas à l'état de repos.

Tout récemment, Landsteiner et Mucha (3) d'une part, Hoffmann (4) d'autre part, ont recommandé l'emploi de *l'ultra-microscope* pour l'examen du tréponème à l'état frais. Les premiers se servent d'un appareil fabriqué par Reichert, à Vienne, le second emploie l'ultra-microscope de Siedentopf et Szigmondy, appareils dont nous décrirons le dispositif au chapitre consacré à la technique (Voy. p. 374). Examiné par ce procédé, le spirochète est très facile à découvrir même dans les préparations qui n'en renferment qu'un très petit nombre. Ainsi, ayant répété ces recherches, nous avons pu, au premier coup d'œil, voir des tréponèmes typiques dans le suc d'un chancre syphilitique, cependant qu'avec le colorant de Marino il avait été très difficile d'en découvrir. Dans ces conditions, le parasite apparaît sous l'aspect d'une spirale extrêmement brillante, se détachant nettement sur le fond noir du champ

(1) Hoffmann et Prowazek, *Centralblatt für Bakteriologie*, 1re partie, 1906, vol. **41**, fasc. VII, p. 741.

(2) Hartmann et Mühlens, *Zeitschrift für Hygiene*, 1906, vol. **55**, p. 81.

(3) Landsteiner et Mucha, *Wien. klin. Woch.*, 1906, n° 45 ; *Centralblatt für Bakteriologie*, 1907, vol. **39**, nos 17-19.

(4) Hoffmann, *Berliner klin. Woch.*, 1907, n° 12. Communication faite à la *Société médicale de Berlin*, séance du 13 mars 1907 ; *Deutsch. mediz. Woch.*, 1907, n° 2. Communication faite à la *Société de médecine interne de Berlin*, séance du 3 décembre 1906.

microscopique (fig. 7 et 8). Sa mobilité est plus facile à saisir

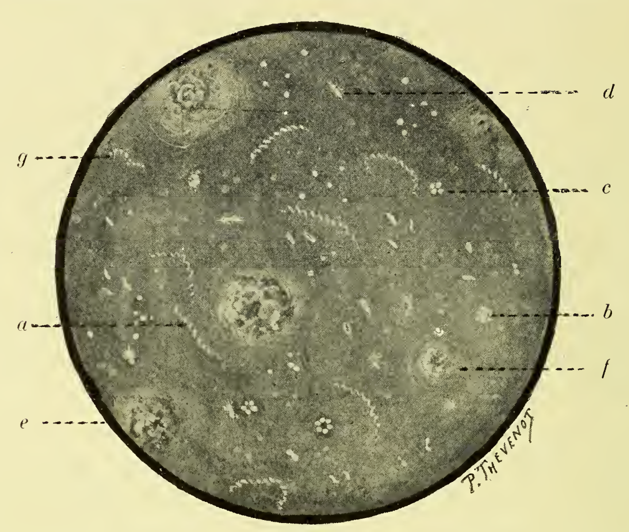



Fig. 7. — Aspect du tréponème examiné à l'*ultra-microscope*. (*D'après* Gastou.) *a*, tréponème ; *b*, *c*, grains colloïdaux ; *d*, bacille avec cils vibratils ; *g*, tréponème apparaissant sous la forme d'une ligne pointillée.

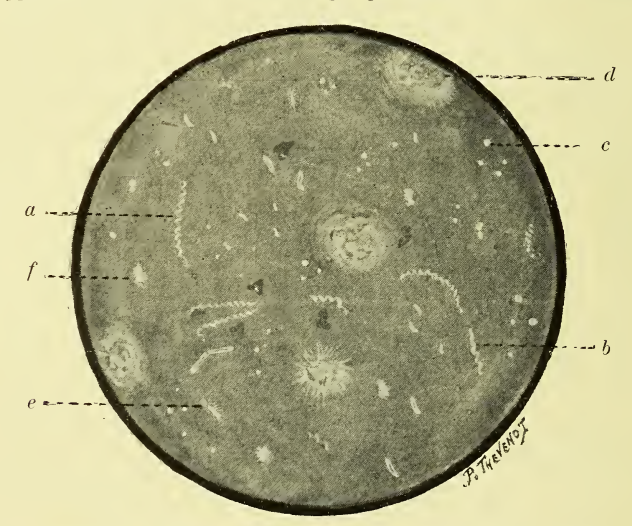



Fig. 8. — Aspect du tréponème examiné à l'*ultra-microscope*. (*D'après* Gastou.) *a*, tréponème ; *b*, spirilles à larges ondulations ; *c*, cocus ; *e*, bactérie avec cils vibratils ; *f*, diplocoques.

à l'ultra-microscope qu'au microscope ordinaire, et il en est

de même de ses rapports de voisinage avec les éléments cellulaires. Parmi ceux-ci, les hématies se présentent sous la forme de disques clairs, légèrement sombres à leur partie centrale, tandis que les leucocytes ont l'aspect de corpuscules ronds, moins brillants que les globules rouges et finement granulés.

### § 2. — Réactions et affinités colorantes.

Schaudinn et Hoffmann ont remarqué, dès le début de leurs travaux, que l'affinité du *Treponema pallidum* pour les matières colorantes est des plus faibles. Aucun des procédés qui, en bactériologie, permettent de colorer facilement les diverses espèces de coccus et de bactéries, ne peuvent être employés avec succès pour le microbe de la syphilis. Comme nous aurons l'occasion de le voir dans la partie consacrée à la technique, la coloration du tréponème sur frottis exige soit un contact très prolongé avec la substance colorante, soit l'emploi d'un artifice, tel que la chaleur. Bien entendu, ces remarques n'ont de valeur que si on désire obtenir des préparations parfaites, car, pour une coloration superficielle, certaines méthodes rapides, celle de Marino par exemple, sont suffisantes. Quelques auteurs, entre autres Levy-Bing (1), pensent que la faible colorabilité du tréponème est plutôt due à son extrême ténuité, qu'à sa faible affinité pour les couleurs, les substances colorantes étant obligées de s'accumuler sur le corps bactérien pour le rendre perceptible. Cette interprétation nous paraît peu fondée; en effet, le *Spirochæta dentium*, dont les dimensions transversales ne dépassent pas de beaucoup celles du spirochète de la syphilis, se colore plus facilement que celui-ci par le Giemsa ou le violet de gentiane. Il est également peu exact d'affirmer que, d'après les recherches qui ont suivi les premières constatations de Schaudinn et Hoffmann,

(1) Levy-Bing, *Le microorganisme de la syphilis*. Octave Doin, édit. Paris, 1907, p 60.

« le tréponème se laisse mettre en évidence par la plupart des colorants habituels des spirochètes, voire même par quelques-uns des colorants les plus journellement employés dans les laboratoires » (Levy-Bing). Cette phrase donne lieu à une certaine confusion, car on pourrait penser que le tréponème se laisse colorer avec autant de facilité que les coccus ou les bactéries. Nous savons, au contraire, que si le violet de gentiane ou la fuchsine phéniquée réussissent à teindre le microbe de la syphilis, c'est grâce à une coloration intensive et prolongée, ou après chauffage. La faible affinité colorante du tréponème est donc un fait des mieux établis actuellement.

Le *Treponema pallidum*, à l'exemple de la plupart des bactéries, fixe de préférence les colorants basiques. Cependant, comme l'ont remarqué pour la première fois Schaudinn et Hoffmann, il se comporte à ce point de vue d'une façon sensiblement différente des autres espèces de spirochètes. Cette différence apparaît lorsqu'on se sert de la méthode de Giemsa, ou des procédés analogues basés sur l'emploi du bleu azur et de l'éosine. En effet, tandis que la plupart des spirilles et des spirochètes, tels le *Spirochæta gallinarum*, le spirochète de la *Tick-fever* ou de la *fièvre récurrente*, retiennent le bleu, le *Treponema pallidum* au contraire se colore dans un ton se rapprochant sensiblement du *rouge* (Voy. *Planche* II, fig. 1). Cette particularité, confirmée dans la suite par un grand nombre d'observateurs, fut considérée à un moment comme un caractère différentiel de premier ordre. On avait attribué tant d'importance à ce fait, que, lorsqu'on était en présence d'un spirille dont la forme était celle du *pallida*, mais qui se colorait en bleu au lieu de rouge, on hésitait à l'identifier avec le microbe de la syphilis. Actuellement on doit faire certaines réserves à ce sujet. Il résulte des observations de Metchnikoff et Roux (1), que la colorabilité du tréponème en rouge par le Giemsa est loin d'être absolument

(1) Metchnikoff et Roux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1905, vol. **19**, 4e mémoire, p. 673.




Fig. 1

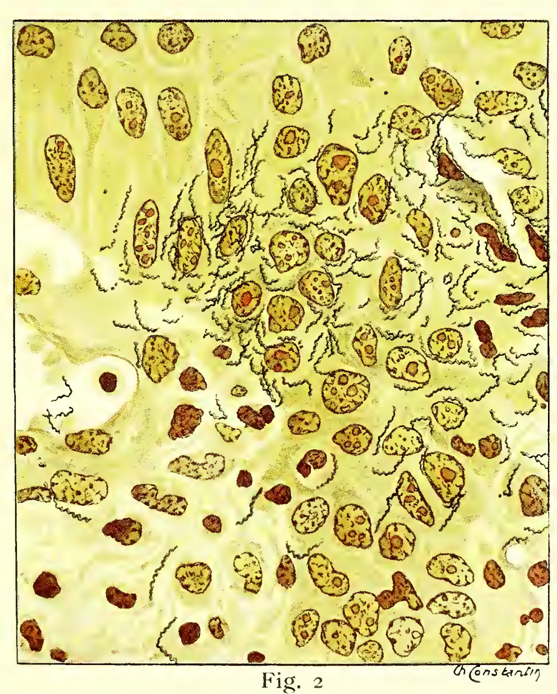



Fig. 2

Masson et Cie, Editeurs

Pruer & Dubois, Puteaux s/ Seine



constante. Ces savants ont rencontré dans des frottis provenant d'un accident primaire de Macaque « des spirochètes minces et pâles, d'aspect typique et qui se coloraient en bleu clair par le Giemsa. Injecté à un Chimpanzé, cet accident produisit un chancre dans lequel les spirilles, tout à fait pareils comme forme et comme aspect général, se sont cependant colorés en rose pâle par la même couleur de Giemsa, puisée dans le même flacon ». De son côté, Lipschütz (1) remarque que la nuance des tréponèmes teints avec le mélange de Giemsa, varie sensiblement suivant que l'on prolonge plus ou moins longtemps le contact avec le bain colorant. Cette nuance peut passer du rougeâtre au lilas et même au bleuâtre.

S'il est donc vrai que, d'une façon générale, le *Treponema pallidum* fixe de préférence les composés rouges du bleu-azur, il est également certain que ce caractère n'est ni essentiel, ni constant, et qu'on ne doit jamais s'en rapporter à lui seul pour faire un diagnostic d'espèce. En tout cas, cette affinité particulière ne suffit pas à nos yeux, pour établir une relation de famille entre le tréponème et les protozoaires, comme le pense Dalous (2). Cet auteur, se basant sur la présence, dans le corps des Trypanosomes, de masses chromatiques et de centrosomes colorables en rouge par le Giemsa, n'hésite pas à classer le spirochète parmi ces protozoaires. Or, nous verrons plus loin que rien n'est moins démontré.

Comment interpréter cette affinité spéciale du microbe de la syphilis pour les composés rouges du mélange de Romanowski ? Il résulte des recherches de Zettnow (3) que certaines bactéries, de même que les gros spirochètes, sont constituées par des *masses chromatiques* colorables en rouge, et aussi par un *endoplasme* ayant une affinité marquée pour les couleurs bleues. Chez les spirochètes et les bactériacées de petite taille, ces deux constituants se mélangent plus ou moins intime-

(1) Lipschütz, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 46.
(2) Dalous, *Journ. des maladies cut. et syph.*, 1905, vol. **17**, p. 481.
(3) Zettnow, *Zeitschrift f. Hygiene*, 1906, vol. **52**, p. 485.

ment, en sorte que ces microorganismes apparaissent uniformément colorés en violet. Zettnow admet donc que chez les parasites en spirale, la plus grande partie du corps microbien est formée « par un mélange intime de chromatine et d'endoplasme, bien entendu entouré d'un ectoplasme facile à mettre en évidence par le mordançage ». On peut donc supposer que, en ce qui concerne le *Treponema pallidum*, l'affinité particulière pour le rouge est due non seulement au mélange de la chromatine et de l'endoplasme, mais encore à une prédominance marquée de la première sur la seconde.

Plusieurs auteurs ont recherché si le *Treponema pallidum* peut se colorer par le *Gram* et être ainsi différencié des autres espèces de spirilles et des vibrions. Tous sont d'accord pour reconnaître que si le spirochète retient le violet de gentiane aniliné, il l'abandonne aussitôt après le traitement par l'iode-ioduré et l'alcool [Mac Weeney (1), Mulzer, Ploeger, etc...]. *Le tréponème ne prend donc pas le Gram et ne se colore pas non plus d'après le procédé de Gram modifié par Czaplewsky.* C'est du moins ce qui résulte du travail de Lipschütz (2) qui, après avoir traité les frottis par le violet de gentiane phéniqué, chauffé jusqu'à l'apparition de vapeurs, et fait agir le Lugol, constate que les spirochètes teints en bleu foncé, se décolorent après lavage des préparations à l'alcool.

D'autres observateurs cherchèrent des procédés spéciaux permettant de différencier le microbe de la syphilis des autres parasites analogues. Leurs essais n'aboutirent pas à des résultats satisfaisants. Nous ne possédons actuellement aucune réaction colorante particulière au spirochète, pouvant être comparée à celle du bacille de Koch, par exemple. Certaines constatations tendent pourtant à prouver que le parasite de la syphilis est, dans certaines conditions, capable de

(1) Mac Weeney, *British medical Journal*, 1905, n° 2319, p. 1267 ; *Lancet*, 1905, p. 1407.

(2) Lipschütz, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 46.

garder la couleur après le lavage des préparations à l'alcool ou à l'acide acétique. Ainsi Lipschütz (*loc. cit.*) constate que si l'on fait agir l'acide acétique à $0^{gr},25$ p. 100, après traitement par le Giemsa, les tréponèmes perdent leur couleur rouge caractéristique. Par contre, ils restent colorés après l'action de l'alcool prolongée pendant trente secondes et même une minute. De son côté, Frosch (1) remarque que le microbe de Schaudinn conserve le Giemsa malgré le contact ultérieur des frottis avec une solution faible d'acide acétique (3 gouttes pour 20 centimètres cubes d'eau distillée). Inutile d'insister sur le peu de valeur de ces procédés comme moyens permettant le diagnostic du tréponème pâle.

### § 3. — Forme et dimensions.

Le *diamètre transversal* du *Treponema pallidum* est incommensurable, l'épaisseur des individus les plus volumineux ne dépassant pas un *demi* μ. Le tréponème est donc un des plus minces spirochètes connus. Les spirilles qui, à ce point de vue, se rapprochent le plus du microbe de la syphilis, sont le *Spirochæta pallidula* ou *pertenuis*, agent pathogène de la *Framboesie tropique* ou *Pian*, découvert en 1905 par Castellani (2) et le *Spirochæta dentium*, saprophyte de la bouche. Ces deux parasites sont pourtant légèrement plus volumineux que le tréponème. Ainsi, d'après Prowazek (3), le spirille de la Framboesie est « quelque peu plus épais que le microbe de la vérole, ce dont on peut s'assurer en examinant du matériel infectieux étalé sur lame, après dilution dans de l'eau distillée et coloration par la méthode de Löffler (col. des cils) ». D'un autre côté, d'après Hartmann et Mühlens (4), le

(1) Frosch, Discussion à la *Société médicale de Berlin*, séance du 24 mai 1905 *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 23, p. 929.

(2) Castellani, *Journal of tropical Medic.*, 1905, vol. **8**, n° 16, p. 253.

(3) Prowazek, *Arbeit. aus. dem. Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1907, vol. **26**, 1er fascicule, p. 23. *C. f.* Levaditi et Nattan-Larrier, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1908, vol. **22**, n° 3, p. 260.

(4) Hartmann et Mühlens, *Zeitschr. f. Hygiene*, 1906, vol. **55**, p. 105.

diamètre transversal du *Spir. dentium* est 2/3 de μ, donc sensiblement plus fort que celui du *Tr. pallidum* (même coloration).

Les *dimensions longitudinales* du tréponème offrent des variations assez grandes. Dans leur première note, Schaudinn et Hoffmann affirment que la longueur du parasite peut varier entre 4 et 10 μ, et qu'elle est en moyenne de 7 μ. Plus tard, Schaudinn (1) donne des chiffres plus forts et admet comme moyenne, une longueur variant entre 6 et 15 μ, tout en reconnaissant l'existence d'individus sensiblement plus développés, atteignant de 16 à 26 μ (2).

Les auteurs qui, dans la suite, ont étudié cette question, ont fourni des chiffres peu concordants. Ainsi, suivant Ploeger (3), la longueur du spirochète serait de 4 à 20 μ, d'après Mac Weeney (4) de 12 μ, tandis que suivant Hartmann et Mühlens (5) elle atteindrait de 10 à 20 μ. Enfin, Wechselmann et Lœwenthal (6) décrivent des formes très courtes, ne dépassant pas 3 μ, et Ploeger des individus extrêmement longs, atteignant 20 μ (suc de ganglions lymphatiques). En réalité, on doit ne pas tenir compte des formes extrêmes, qui sont exceptionnelles, et considérer comme dimension habituelle 6 à 15 μ, chiffres indiqués par Schaudinn dans son plus récent travail.

Examinée après coloration, *la forme* du tréponème nous apparaît comme une spirale régulière pourvue d'un nombre assez variable de tours de spires (Voy. fig. 9 et *Planche* II, fig. 1). Ces spires varient de 6 à 12 d'après Schaudinn,

(1) Schaudinn, Publication posthume, faite par les soins de Hartmann et Prowazek, *Arbeiten aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1907, vol. **26**, fasc. I, p. 11.

(2) D'après Hartmann et Prowazek, les individus de 6 à 25 μ sont en réalité rares.

(3) Ploeger, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 29.

(4) Mac Weeney, *British. med. Journal*, 10 juin 1905, n° 2319, p. 1162.

(5) Hartmann et Mühlens, *Zeitschrift f. Hygiene*, 1906, vol. **55**, p. 105.

(6) Wechselmann et Lœwenthal, *Mediz. Klinik.*, 1905, n° 26, p. 657; *ibid.*, 1905, n° 33, p. 838.

de 6 à 20 et même 30 d'après Sobernheim et Tomasczewski (1), de 4 à 14 d'après Ploeger (2), de 20 à 24 d'après Herxheimer et Löser (3); de son côté Roscher (4) compte de 5 à 18, Mulzer (5) de 8 à 14 et Lipschütz (6) de 12 à 14. Suivant Rille et Vockerodt (7), seuls les exemplaires ayant au moins 6 à 8 ondulations doivent être classés parmi les *Treponema pallidum*, et ces chiffres concordent avec la moyenne de 8 à 10 spires, indiquée par C. Fränkel (8). Quelque pénible que soit l'énumération de ces chiffres, nous l'avons jugée nécessaire, car elle permet de saisir les grandes variations du nombre des tours de spires; de même que pour la longueur de ce microbe, il faut considérer comme exceptionnelles les données extrêmes, et admettre la moyenne habituelle de *6 à 12 ondulations.*

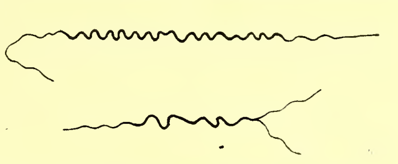


Fig. 9.— Tréponèmes colorés par le Giemsa (*D'après* Schaudinn.)

Les *tours de spires* du *Treponema pallidum* ont des caractères spéciaux qui permettent de les différencier des ondulations des autres espèces de spirilles et spirochètes. Examiné sur des préparations colorées, le tréponème semble ondulé sur un seul plan, mais ce n'est là qu'une simple apparence; en effet, observé à l'état vivant, au microscope ordinaire et surtout à l'ultramicroscope, il se montre constitué par *une spirale complète disposée en tire-bouchon.* En ceci il diffère totalement des autres microorganismes spiralés, lesquels sont *ondulés sur un seul plan* (spirochètes de la *Tick-fever* ou de la *fièvre récurrente*), exception faite du *Spir. dentium* et de certains *spirilles des néoplasmes ulcérés*, qui se rapprochent à ce point

(1) Sobernheim et Tomasczewski, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 39.
(2) Ploeger, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 29.
(3) Herxheimer et Löser, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 46.
(4) Roscher, *Berliner klin. Woch.*, 1905, nos 44-46.
(5) Mulzer, *Berliner. klin. Woch.*, 1905, n° 36.
(6) Lipschütz, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 46.
(7) Rille et Vockerodt, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 34.
(8) C. Frankel, *Münch. med. Woch.*, 1905, n° 24.

de vue, du parasite de la syphilis. Considérés dans la partie médiane du tréponème, les tours de spires sont réguliers, parallèles et profonds, leur profondeur variant de 2/3 de μ à 1 ou 1 μ et demi (Mühlens et Hartmann, *loc. cit.*); vers les extrémités au contraire, comme l'ont remarqué Schaudinn et après lui Oppenheim et Sachs (1), de même que Sobernheim et Tomasczewski (2), ces spires s'affaissent sensiblement et se transforment en ondulations plus lâches qui se perdent en une ligne droite. Cette disposition est caractéristique, en ce sens que la grande majorité des spirilles et des spirochètes, même ceux qui se rapprochent le plus du *pallidum*, sont loin d'offrir cette régularité et cette profondeur des ondulations. Ainsi chez le *Sp. refringens*, saprophyte habituel des organes génitaux, ces ondulations sont lâches, moins régulières et peu profondes, et il en est de même des autres spirochètes pathogènes. D'ailleurs, chez les espèces les plus voisines du tréponème et qui furent confondues avec lui (*Sp. dentium*, *Sp. microgyrata Lœwenthal* et les *spirochètes des cancers ulcérés*), on n'observe pas cette régularité des tours de spires, lesquels sont plus allongés et moins prononcés. Ainsi Mühlens et Hartmann (3) donnent pour le *Sp. dentium*, une profondeur de spires variant de 1/3 à 2/3 de μ.

La longueur des tours de spires fut mesurée par Ploeger (4) et tout récemment encore par Mühlens et Hartmann (*loc. cit.*). D'après le premier, elle serait de 4/5e de μ à 1 μ 2/3 et n'atteindrait jamais 2 μ. L'auteur pense qu'il y a lieu de ranger parmi les spirochètes appartenant à la catégorie du *refringens*, tout parasite spirillé dont la longueur des spires atteindrait 2 μ. Suivant Mühlens et Hartmann, cette longueur serait voisine de 1,2 μ, par conséquent légèrement plus accentuée que celle du *Spirochæta dentium*.

(1) Oppenheim et Sachs, *Wien. klin. Woch.*, 1905, vol. **18**, n° 45.
(2) Sobernheim et Tomasczewski, *loc. cit.*, p. 164.
(3) Mühlens et Hartmann, *Zeitschrift f. Hygien.*, 1906, vol. **55**, p. 105.
(4) Ploeger, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 29.

Quant à la forme du tréponème, elle est *cylindrique et la coupe en est un cercle.* C'est là encore, comme l'a vu Schaudinn, un caractère qui le différencie des autres spirochètes dont le corps est *aplati* et *rubané.* On se rend particulièrement bien compte de cette forme cylindrique sur les coupes imprégnées à l'argent, en examinant les parasites sectionnés transversalement.

***Formes atypiques.*** — En dehors de ces formes, on rencontre dans les produits syphilitiques des tréponèmes s'écartant plus ou moins du schéma que nous venons d'exposer. Ces différences portent soit sur la disposition et l'aspect des spires, soit sur la longueur du parasite.

Il est fréquent de déceler des tréponèmes dont les spires cessent d'être régulières et profondes sur certains points du corps microbien; le spirochète tend alors à se rapprocher de la *ligne droite.* Cette altération peut siéger soit au milieu, soit à l'une des extrémités, et on voit alors la transition entre la partie régulièrement ondulée du microbe et le segment rectiligne. Des formes semblables ont été rencontrées par Sobernheim et Tomasczewski (*loc. cit.*), Oppenheim et Sachs (*loc. cit.*), Herxheimer et Löser, Nicolas, Favre et André (1), dans les produits syphilitiques les plus divers; on en trouve d'assez beaux exemplaires dans les reproductions photographiques qui accompagnent le travail de Berger (2), fait à la clinique de Zinsser, à Cologne. Nous les avons nous-même décelés fréquemment sur nos frottis, mais, contrairement à certains observateurs, nous ne leur avons attribué aucune importance. En effet, tout porte à croire que cette disposition particulière des tréponèmes n'est qu'un artifice de préparation, dû à l'étalement des produits sur la lame. L'existence de parasites vivants en partie rectilignes, n'a jamais été constatée à l'examen des préparations fraîches, et on sait que même après sa mort, le microbe de la syphilis garde

(1) Nicolas, Favre et André, *Lyon médical*, 1er octobre 1905.

(2) Berger, *Dermatalogisch. Zeitschrift*, 1906, vol. **13**, fasc. VI, p. 401.

presque intacte la régularité de ses tours de spires. Il est donc très probable que l'étirement mécanique des tréponèmes qui s'opère forcément au cours de l'étalement, est la vraie raison d'être de ces formes rectilignes. C'est là l'opinion partagée d'ailleurs par Herxheimer et Löser (*loc. cit.*), qui décrivent un spirochète déformé par suite de l'expansion du protoplasma d'un leucocyte situé dans son voisinage, et qui constatent l'étirement des tréponèmes en train de s'enrouler sur eux-mêmes.

D'autres formes atypiques sont les exemplaires extrêmement *courts* ou démesurément *longs* observés sur frottis de chancres syphilitiques ou d'accidents secondaires spécifiques. L'existence de ces formes longues, dénommées par Lipschütz *formes géantes* (*Riesenformen*), paraît douteuse, en ce sens qu'on a pu prendre pour un spirochète unique, deux ou même trois individus attachés les uns aux autres par leurs extrémités. Par contre, les *formes courtes* furent trop souvent rencontrées et trop bien décrites, pour qu'on hésite encore à les considérer comme étant en rapport intime avec le *Treponema pallidum*. Wechselmann et Loewenthal (1) décèlent dans les frottis d'une papule sèche, chez un syphilitique en pleine cure mercurielle, des spirochètes pourvus d'une ou deux ondulations; ces spirilles anormaux étaient plus nombreux que les tréponèmes longs dans un second cas également en cours de traitement. De son côté, Herxheimer (2), tout d'abord seul, ensuite en collaboration avec Löser (3), décrit dans les syphilomes primaires des formes analogues à celles rencontrées par les auteurs précédents et n'hésite pas, en se basant sur les caractères des spires et la colorabilité, à les identifier avec les tréponèmes de Schaudinn et Hoffmann. Rappelons que les données publiées par Roscher (4) et par

(1) Wechselmann et Loewenthal, *Mediz. Klinik.*, 1905, n° 33.
(2) Herxheimer, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 39.
(3) Herxheimer et Lœser, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 46.
(4) Roscher, *Berliner. klin. Woch.*, 1905, n$^{os}$ 44-46.

Berger (1) correspondent à celles de Wechselmann, Herxheimer et leurs collaborateurs.

Quelle signification faut-il accorder à ces formes exceptionnellement courtes du tréponème pâle? Wechselmann et Loewenthal pensent qu'elles résultent de la segmentation plusieurs fois répétée d'un tréponème, segmentation qui serait provoquée par le traitement spécifique de la syphilis. Pour Loewenthal (2), les tréponèmes longs résultent de la réunion de plusieurs individus courts, capables, dans certaines circonstances, de se séparer. Mais cette constitution complexe des parasites, de l'avis même de l'auteur, n'est pas toujours facile à saisir.

Nous pensons que les formes courtes proviennent d'une dégénérescence des tréponèmes et nous partageons en cela l'opinion émise par Wechselmann et Loewenthal et par Grouven (3). En effet, on a décelé ces formes dans des lésions en voie de régression, ou, comme nous venons de le voir, dans des cas de syphilis en cours de traitement, par conséquent dans des conditions qui ne peuvent être que nuisibles au développement du microbe. Roscher, très affirmatif à ce sujet, soutient que les éléments longs et bien développés abondent surtout dans les papules cutanées riches en suc et en pleine évolution (4), tandis que dans d'autres papules, il est vrai, non traitées, mais qui s'acheminaient vers la guérison, il ne décèle que des parasites courts n'ayant que deux à trois ondulations. D'un autre côté, Grouven parle d'une fragmentation des spirochètes accompagnée d'un état granuleux de ces microbes, et le fait a été remarqué également par Kraus et Prantschoff (5). Ces der-

(1) Berger, *Dermat. Zeitschrift*, 1906, vol. **13**, fasc. VI, p. 401. Cet auteur reproduit des tréponèmes ayant une ou deux ondulations et dont les extrémités se terminent en forme de boucle.

(2) Loewenthal, *Berliner. klin. Woch.*, 1906, n° 10.

(3) Grouven, *Verhandlungen der Deutschen dermatologischen Gesellschaft*, IXe Congrès, septembre 1906.

(4) Fusco (*Nuov. rivista clin. therap.*, Naples, févr. 1906, n° 2, p. 74-81) les a observés également de préférence dans le chancre au début.

(5) Kraus et Prantschoff, *Wiener klin. Woch.*, 1907, vol. **18**, n° 37.

niers observateurs se demandent même si la fragmentation des tréponèmes précédant leur transformation en granules, n'offre pas une certaine analogie avec la dégénérescence granuleuse du vibrion cholérique qui constitue le phénomène de Pfeiffer.

Mais ce qui, plus encore que ces remarques, nous fait admettre l'origine dégénérative des spirochètes courts, ce sont d'une part, les constatations faites par Levaditi (1) au cours de ses recherches sur la culture du *Spirochæta Duttoni* et, d'autre part, les observations du même auteur ayant trait à la phagocytose du microbe de la syphilis par les mononucléaires dans la pneumonie blanche des hérédo-syphilitiques. En ce qui concerne le premier point, Levaditi a remarqué que si, les conditions étant favorables, le spirille de la récurrente se développe abondamment dans les sacs en collodion placés dans le péritoine des lapins, on ne voit que des spirilles longs ressemblant à ceux qui pullulent dans la circulation générale des animaux infectés. Au contraire, lorsque le développement est entravé, les sacs ayant été placés dans le péritoine des rats, on remarque la segmentation rapide des spirilles et la formation d'individus de petites dimensions, analogues aux tréponèmes courts que nous venons de décrire. Quant aux recherches faites sur coupes, elles montrent que très souvent l'englobement du microbe de la syphilis par les macrophages des alvéoles pulmonaires, s'accompagne d'une transformation de ce microbe en individus possédant une ou deux ondulations; ces individus irréguliers, présentent des épaississements et sont destinés à se transformer en granules. Leur état de dégénérescence ne laisse donc aucun doute (Voy. *troisième partie*).

## § 4. — Structure.

Depuis les premières constatations de Schaudinn et Hoffmann, de nombreux auteurs ont soumis à une étude détaillée

(1) Levaditi, *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 1906, vol. **142**, p. 1099.

la structure fine du *Treponema pallidum*. Beaucoup d'entre eux, persuadés de la nature protozoaire de ce parasite, recherchèrent s'il n'était pas possible de déceler dans le corps spirillien des formations pouvant être rapprochées du noyau et du blépharoplaste des trypanosomes. Schaudinn lui-même, malgré sa grande habileté et ses qualités d'observateur, ne put déceler chez le tréponème aucun détail de structure, et n'a décrit qu'un *périplaste* ou enveloppe, en continuité avec les cils et entourant l'endoplasme homogène. Le *Treponema pallidum* serait donc semblable en cela aux divers spirochètes pathogènes ; nous savons, en effet, que si chez certains gros spirilles, comme le *Sp. plicatilis Ehrenberg* et le *Sp. Balbianii*, il est possible de faire une différenciation entre un *filament chromatique* central ou filament nucléaire [Laveran et Mesnil, Perrin (1)] et un *endoplasme*, au contraire, ni chez le spirille de la *Tick-fever*, ni chez celui de la spirillose des poules, on ne réussit à distinguer ces détails de structure (Zettnow, *loc. cit.*). En ce qui concerne le *Treponema pallidum*, Kraus et Prantschoff (*loc. cit.*) sont très affirmatifs lorsqu'ils soutiennent l'absence d'un équivalent de noyau ou de centrosome, et Mulzer (2), qui décrit un épaississement central chez ce microbe, émet des doutes sur sa nature nucléaire. Il est donc impossible, à l'heure actuelle, de distinguer le moindre détail de structure chez le parasite découvert par Schaudinn et Hoffmann (3).

Tel n'est pas pourtant l'avis de certains observateurs, entre autres Krzysztalowicz et Siedlecki (4) et Herxheimer et

(1) W. S. Perrin, In : *Proceed. of the Royal Society, London*, 1905, Série *B*, vol. **76**, p. 368-375.

(2) Mulzer, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 36.

(3) Wechselmann et Loewenthal (*Mediz. Klinik*. 1905, n° 26, p. 657), prétendent avoir observé à l'aide de l'ultra-microscope, des noyaux chez le *Treponema pallidum*. Leurs observations doivent être mises en doute, car, examinés dans les mêmes conditions, les spirochètes sensiblement plus gros (*Spir. de la Tick-fever*) ne montrent nulle trace de noyaux.

(4) Krzysztalowicz et Siedlecki, *Bulletin de l'Acad. des Sciences de Cracovie*, novembre 1905, p. 713.

ses collaborateurs. Les premiers affirment avoir pu distinguer chez des tréponèmes provenant d'un chancre phagédénique et colorés par le bleu de Marino (fixation à l'alcool méthylique), des points clairs alternant avec des zones colorées, points qu'ils n'hésitent pas à considérer comme les équivalents d'un noyau (fig. 10, 2 et 3, *n*). Voici comment ils s'expriment à ce sujet : « A cet endroit, les côtés du spirille sont droits ou




Fig. 10. — Noyaux du tréponème pâle (2, 3, *n*). (*D'après* KRZYSZTALOWICZ et SIEDLECKI) (1).

gonflés d'une façon presque insensible et ses contours se dessinent très délicatement, tandis que le centre même du corps semble percé de part en part ». A leur avis, cet espace, vide en apparence, serait un noyau très pauvre en chromatine et montrerait certaines analogies avec le noyau des coccidies, dont toute la chromatine est contenue dans le karyosome et la membrane nucléaire. « Il est cependant très possible, disent ces auteurs, que la totalité de la substance chromatique contenue dans les spirilles ne soit pas renfermée dans ce noyau

(1) Nous devons ce cliché à l'obligeance de la Rédaction du *Bulletin de l'Institut Pasteur*.

transparent. Souvent nous avons remarqué des traces de coloration plus foncée ou même parfois de corpuscules extrêmement ténus, fortement colorés, comme une sorte de karyosome sur un des côtés du noyau transparent. » Les constatations des deux savants polonais seraient intéressantes, si elles étaient à l'abri de toute objection. Comme nous le verrons lorsque nous étudierons le prétendu cycle évolutif du tréponème (Voy. p. 199), rien ne nous assure que les spirochètes sur lesquels ces auteurs ont fait leurs recherches, aient été réellement le stréponèmes de Schaudinn et Hoffmann. Ces spirochètes furent recueillis, en effet, dans des lésions ulcéreuses, phagédéniques et par conséquent ouvertes à toutes sortes d'infections secondaires. D'ailleurs, ils reconnaissent eux-mêmes que leurs conclusions sont loin d'être définitives, car, disent-ils, les détails de structure révélés « sont des choses si fines, si difficiles à contrôler et à percevoir que nous ne saurions affirmer pour le moment rien de positif à leur sujet ».

Herxheimer (1), en collaboration avec Löser (2) et Opificius (3), décrit certains corpuscules microscopiques situés à l'intérieur ou au voisinage immédiat du *Treponema pallidum*, auxquels il essaye d'attribuer la signification d'éléments constitutifs du parasite.

Dans un premier travail, Herxheimer parle de trois catégories de corpuscules. La *première* comprend :

*a*) Des grains plus ou moins plats, enclavés dans le corps spirillien et limités par le double contour du microbe (ectoplasme) ;

*b*) Des granulations plus grosses, rondes ou ovales, toujours intracellulaires, mais qui ont provoqué un épaississement du corps spirillien à leur niveau.

Dans la *seconde* catégorie, Herxheimer place des formations granuleuses, ovalaires ou rondes, colorées ou inco-

(1) Herxheimer, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 39.
(2) Lœser et Herxheimer, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 46.
(3) Herxheimer et Opificius, *Münch. mediz. Woch.*, 1906, n° 7.

lores et qui sont simplement accolées aux tréponèmes.

Enfin, dans le *troisième* groupe entrent des grains analogues aux précédents, mais qui sont situés loin du parasite. Herxheimer n'hésite pas à identifier les granulations intramicrobiennes avec les noyaux cynétiques et les centrosomes des protozoaires flagellés, sans toutefois apporter des preuves en faveur de ses affirmations.

Dans la suite, Herxheimer, Löser et Opificius ont modifié leur opinion, et admettent que, à l'exclusion des petites granulations intraprotoplasmiques, toutes les autres formations granulaires n'ont aucun rapport avec les spirochètes et ne sont, en réalité, que des précipités de couleur.

Sans contester l'existence de granulations en contact intime avec les tréponèmes, granulations dont la présence a été vérifiée par Sobernheim et Tomasczewski (*loc. cit.*) et par Ploeger (*loc. cit.*), nous pensons qu'on n'est nullement autorisé à les considérer comme faisant partie de la structure intime du parasite de la syphilis. En effet, tous ceux qui ont manié le procédé de Giemsa, et en général les méthodes de coloration prolongée, savent avec quelle fréquence se forment des précipités qui s'attachent intimement aux éléments figurés. C'est là l'interprétation la plus plausible qu'il convient de donner aux constatations précédentes. Il y a lieu toutefois de remarquer que les grains décrits par Herxheimer et d'autres auteurs ne sont pas tous des précipités de couleur ; comme l'ont vu Herxheimer, Löser et Berger, il est fréquent de constater la formation d'une *boucle* serrée à une des extrémités du tréponème, boucle qui peut simuler parfois un grain terminal.

Quant à l'opinion émise par Nicolas, Favre et André (*loc. cit.*), et envisagée par Bab (1), opinion qui confond certains des grains en question avec des *spores*, nous ne faisons que la citer à titre de curiosité, car jamais on n'a constaté des

(1) BAB, *Centralbl. f. Bakteriologie*, 1907, vol. **39**, nos 20 et 22, p. 636.

productions sporuleés chez les divers représentants de la famille des spirilles et des spirochètes.

## § 5. — Membrane ondulante.

La membrane ondulante est un organe de locomotion bien développé chez certains protozoaires, en particulier chez les trypanosomes. Quelques espèces de spirochètes paraissent cependant posséder une disposition particulière de leur enveloppe ectoplasmique qui ressemble à cette membrane des flagellés. Sans insister sur ce point, nous rappellerons que d'après les recherches de Schaudinn (1),

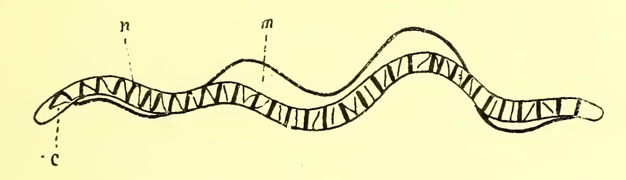



Fig. 11.— Membrane ondulante du *Spirochæta Balbianii* (*Trypanosoma Balbianii*, Perrin). *D'après* Perrin.

*m*, membrane ondulante ; *n*, filament chromatique ; *c*, extrémité de la bande nucléaire.

de Prowazek et Hoffmann (2), de Mühlens et Hartmann, et les constatations toutes récentes de Borrel et M[lle] Cernovodeano (3), non seulement le *Spirochæta plicatilis Ehrenberg* et le *Spirochæta Balbianii* (Laveran et Mesnil, Perrin (4), fig. 11), mais aussi le *Spirillum buccalis* et le spirille de la *balanite* sont pourvus d'une membrane plissée. Cette membrane qui, chez ce dernier spirille, est visible seulement

(1) Schaudinn, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 42.

(2) Hoffmann et Prowazek, *Centralbl. f. Bakteriolog.*, 1906, 1re partie, vol. **41**, fasc. VII, p. 741.

(3) Borrel et Cernovodeano, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, séance du 15 juin 1907, p. 1102 ; Borrel, *Bull. de la Société de pathol. exotique*, 1908, vol. **1**, n° 3, p. 151.

(4) Perrin, *Procced. of the Roy. Soc. Londres*, 1905, Série B, vol. **76**, p. 368-375.

avec de très forts grossissements et dans des préparations fraîches, apparaît comme un épaississement ondulé du périplaste. Par contre, chez le *Spirochæta Balbianii* (spirille de l'huître), la membrane ondulante, véritable expansion de l'enveloppe microbienne, paraît être double et pourvue de stries qui ressemblent aux nervures d'une feuille (fig. 12,

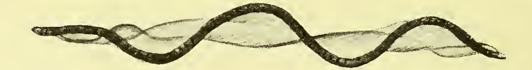


Fig. 12. — Double membrane ondulante, pourvue de stries, chez le *Spirochæta Balbianii*. (*D'après* Borrel et Mlle Cernovodeano.)

Borrel et Cernovodeano). Cette membrane fut également constatée par Prowazek (1) chez les gros spirochètes de l'*ulcère tropique* (Vincent) et mise en évidence après la macération des parasites dans l'eau, ou après l'action de l'acide phénique, de la saponine et du taurocholate de soude. L'auteur pense qu'au point de vue génétique, la membrane ondulante est un produit du blépharoplaste et du noyau cynétique.

Lors de ses premières recherches, Schaudinn (2) pensait avoir distingué les traces d'une membrane ondulante chez le *Treponema pallidum* ; plus tard il affirme qu'il est possible, en examinant le parasite à l'état frais, de constater « des mouvements ondulatoires se propageant de place en place, indiquant l'existence d'une membrane ondulante (3) ». Dans la suite, Schaudinn se montre moins affirmatif ; il se demande si l'extrême ténuité du tréponème ne met pas obstacle à la coloration de sa membrane, visible pourtant à l'état vivant. Mais, dans son dernier travail, publié par les

(1) Prowazek, *Arbeit. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*, 1907, vol. **26**, fasc. I, p. 23.

(2) Schaudinn et Hoffmann, *Arbeit. aus dem Kairserl. Gesundheitsamte*, 1905, vol. **22**, fasc. II, p. 527.

(3) Schaudinn, Publication posthume faite par les soins de Hartmann et Prowazek, *Arb. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*, 1907, vol. **26**, fasc. I, p. 11.

soins de Hartmann et Prowazek, Schaudinn dit que la méthode de Löffler, si favorable pour la mise en évidence des cils du microbe de la syphilis (Voy. p. 177), est cependant incapable de révéler « la moindre trace d'une membrane ondulante ».

D'autres chercheurs, après lui, n'apportèrent aucune donnée nouvelle. Si Plœger (*loc. cit.*) pense avoir décelé, dans certaines circonstances, quelques traces de membrane ondulatoire chez le parasite de la syphilis, par contre, ni Herxheimer et Löser, ni Heller et Lydia Rabinowitsch (1) ne réussirent à la découvrir. Nous ne citons que pour mémoire les constatations de Mac Weeney (2), qui aurait distingué des ombres peu précises, allant d'une ondulation à l'autre et pouvant être considérées comme un indice de membrane, car l'auteur lui-même est loin d'avoir une opinion arrêtée à ce sujet. Quant à Krzysztalowicz et Siedlecki (*loc. cit.*), ils affirment avoir souvent observé « des contours pâles, entourant l'axe fortement teinté du corps du spirille. Mais, écrivent-ils, il ne nous a pas été donné jusqu'ici de constater la présence d'une membrane ondulante ».

*On peut donc considérer comme bien établie l'absence d'une membrane ondulatoire chez le* Treponema pallidum.

### § 6. — Flagelles. Caractères des extrémités.

Un des caractères permettant de différencier le *Treponema pallidum* d'une foule d'autres spirilles pathogènes ou inoffensifs, est l'*effilement de chacune de ses extrémités*. Les ondulations, profondes et serrées dans la zone médiane, s'affaissent progressivement vers les deux bouts, en même temps que le corps microbien s'amincit pour se terminer en un filament d'une extrême ténuité. Quoi qu'en disent

(1) Heller et Lydia Rabinowitsch, *Medizin. Klin.*, 1906, n° 28.

(2) Mac Weeney, *British Medical Journal*, 1905, n° 2319, p. 1262.

Oppenheim et Sachs (1), ni le spirochète de la balanite, ni celui de la bouche (*Spirochæta buccalis*), ne possèdent ce caractère. Il en est de même du *Spirochæta dentium* qui, par ses dimensions et la disposition de ses tours de spires, se rapproche le plus du tréponème ; ce spirille se termine, en effet, d'une façon brusque par des extrémités plus ou moins arrondies. Le tréponème peut montrer cependant certaines variations de forme ; ainsi, tout en présentant un amincissement faisant suite aux ondulations, il s'enroule quelquefois sur lui-même à l'une ou à ses deux extrémités pour former une *boucle*. Cette disposition fut rencontrée par de nombreux observateurs, mais ne semble pas être aussi fréquente que chez le *Spirochæta pallidula* de Castellani. C'est ce qui résulte du moins des observations faites à Batavia, par Prowazek (2), qui insiste sur la fréquence avec laquelle le spirochète du Pian finit en anse. Le microbe de la Framboesie est donc peu élastique et conserve moins bien sa forme spiralée que le tréponème.

L'étude des *cils* offre un intérêt capital, car elle permet non seulement de différencier le tréponème d'autres micro-organismes appartenant à la même famille, mais aussi de tenter une classification du microbe de la syphilis.

Si, dans sa note préliminaire, Schaudinn (3) affirme ne pas avoir découvert des cils chez ce microbe, plus tard il en donne une description détaillée. Ayant employé la méthode de Löffler, ce savant (4) s'assura tout d'abord que « le corps du *Treponema pallidum* est cylindrique et non pas rubané, comme celui des autres parasites du même genre ». « Le périplaste, dit Schaudinn, me semble développé d'une façon uniforme et se continuer aux deux pôles avec

(1) Oppenheim et Sachs, *Wien. klin. Woch.*, 1905, vol. **18**, n° 45.

(2) Prowazek, *Arbeit. aus dem. Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1907, vol. **26**, fasc. I, p. 28.

(3) Schaudinn, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 42.

(4) Schaudinn, *Arbeit. aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1907, vol. **26**, fasc. I, p. 15.

les cils ; la longueur de ceux-ci correspond à celle de 4 à 5 ondulations caractéristiques du tréponème. Plusieurs fois j'ai rencontré des individus possédant deux cils à une extrémité ; c'était là des exemplaires plus courts et plus gros. » Il s'agit donc de prolongements ciliformes extrêmement minces et ondulés, simples ou doubles et en continuation directe avec l'extrémité du microbe (fig. 13). Après les avoir colorés par la méthode de Löffler, Schaudinn a pu les reconnaître sur des préparations traitées par le Giemsa et même à l'état frais. « Actuellement, dit-il, à la suite d'un grand entraînement, je puis distinguer chez le tréponème vivant, des cils attachés aux deux pôles. »

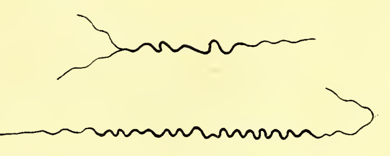


Fig. 13. — Appendices ciliés du tréponème pâle. (*D'après* SCHAUDINN.)

Schaudinn attribua une double importance à la découverte de ces cils. Tout d'abord, ayant observé deux formations ciliaires à une des extrémités du tréponème, il en conclut que ce parasite se segmente longitudinalement, tout comme les trypanosomes (Voy. p. 193). La division des cils est, pour lui, le premier stade de cette segmentation et serait l'équivalent de la division du flagelle des protozoaires. Ensuite, le savant allemand pensa trouver dans l'existence des cils un caractère exclusif du microbe de la vérole. Ayant traité par la même méthode de coloration d'autres variétés de spirochètes (*Spirochæta dentium*, *Sp. refringens*, les spirilles des condylomes acuminés, des cancers ulcérés et d'autres processus ulcéreux de la peau), il constata une membrane ondulante, mais ne put déceler la moindre trace de formation ciliaire. A ce point de vue, ces parasites se rapprochent du *Spirochæta Balbianii* (spirille de l'huître), lequel, comme nous l'avons déjà vu, est pourvu d'une membrane ondulatoire, mais n'a pas d'appendices ciliés. Il en résultait que le microbe de la syphilis étant le seul à posséder ces appendices, devait

occuper une place à part parmi les organismes spirillés, point très important au point de vue de sa classification. Telle était l'opinion première de Schaudinn.

Dans la suite, on fut conduit à apporter quelques modifications à cette conception. On vit, en effet, que parmi les divers représentants du genre *Spirochæta*, il en est qui sont certainement pourvus de cils terminaux et même de cils



Fig. 14. — Cil terminal du *Sp. refringens*.

*péritriches*. Ainsi, d'après les recherches presque simultanées de Hoffmann et Prowazek (*loc. cit.*) et de Levaditi (1), le *Spirochæta refringens* et le *Spirochæta balanitidis* de Berdal et Bataille, possèdent un ou deux cils terminaux colorables non seulement par le procédé de Löffler, mais aussi par la méthode de Van Ermenghem (fig. 14); il en est de même, d'après les constatations de Mühlens et Hartmann (*loc. cit.*), du *Spirochæta dentium*. Néanmoins, il est possible de faire

(1) Levaditi, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, vol. **61**, séance du 28 juillet, p. 182-184.

une distinction entre la disposition des cils chez ces derniers parasites, et celle des mêmes formations chez le *Treponema pallidum.* En effet, comme on peut s'en assurer en comparant les figures 13 et 14, tandis que chez le tréponème, les cils se continuent insensiblement, sans transition, avec le corps microbien, chez les autres espèces de spirochètes terminés d'une façon brusque, les cils s'implantent latéralement sur l'extrémité arrondie du parasite.

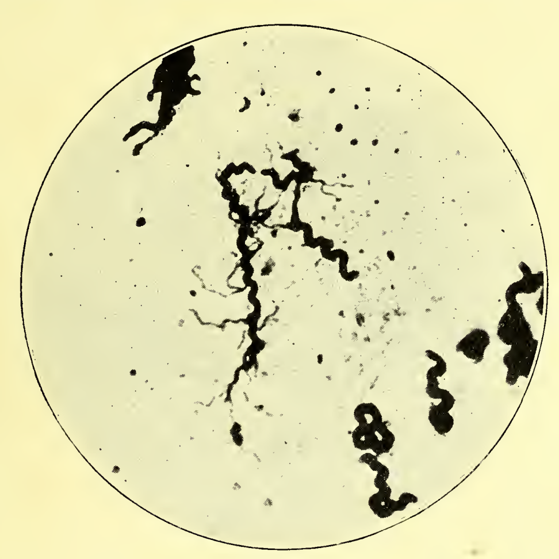


Fig. 15. — Cils péritriches du *Sp. gallinarum.* (*D'après* Borrel.)

Plus intéressantes, au point de vue de l'histoire naturelle des spirochètes en général, sont les constatations de Borrel (1), concernant la présence de cils bien caractérisés disposés le long du corps du *Spirochæta gallinarum.* La découverte de ces cils fut faite grâce à l'emploi d'une méthode spéciale dont voici les principaux détails : du sang de poule, riche en spirilles, est défibriné et rapidement centrifugé ; la couche qui recouvre le culot est diluée dans de l'eau physiologique et lavée plusieurs fois. On étale les spirilles

(1) Borrel, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, vol. **60**, p. 138.

encore vivants sur une lame, et on colore par le procédé de Löffler. Grâce à cette méthode, Borrel a pu établir que les formes courtes du *Spirochæta gallinarum* sont pourvues de bouquets de cils terminaux et, plus rarement, d'un seul appendice cilié, analogue à celui décrit par Schaudinn chez le *Treponema pallidum.* En outre, cet observateur constate des spirochètes longs possédant non seulement une houppe terminale, mais aussi des bouquets de cils implantés le long du corps, à des intervalles plus ou moins rapprochés (fig. 15). Rappelons que Zettnow (*loc. cit.*), après de longues recherches infructueuses, et seulement après avoir employé le procédé de Borrel, a découvert des cils péritriches chez les spirochètes de la fièvre récurrente africaine (*Spirochæta Duttoni*) (fig. 16); il insiste sur l'extrême fragilité de ces cils péritriches.

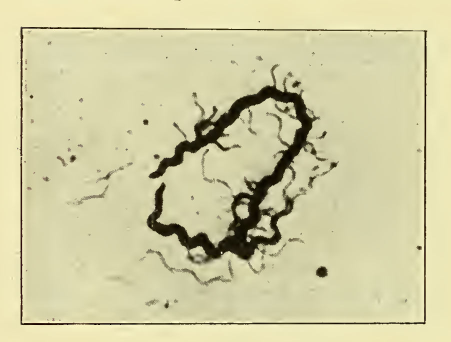


Fig. 16. — Cils péritriches du *Sp. Duttoni.* (*D'après* Zettnow.)

Toutes ces données montrent que l'opinion de Schaudinn concernant la présence de formations ciliaires *exclusivement* chez le tréponème, était prématurée. Nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur l'importance des cils dans la classification des spirochètes en général et du *Treponema pallidum* en particulier (Voy. p. 213).

L'existence de cils chez le parasite de la syphilis fut confirmée par de nombreux auteurs. Herxheimer et Löser (*loc. cit.*) entre autres, les ont vus sur des photographies de préparations faites avec des frottis de chancre. Ils décrivent des formations extrêmement minces, incommensurables et dont la longueur égale la moitié de celle d'un tréponème. Parfois, comme l'avait déjà observé Schaudinn, deux spirochètes peuvent s'attacher par leurs cils et ébaucher ainsi

un commencement d'*agglutination* (Voy. p. 205). On peut énumérer également parmi ceux qui confirmèrent les observations de Schaudinn, Goldhorn (1), Sobernheim et Tomasczewski (2), Doutrelepont (3), Nattan-Larrier et Bergeron (4), Plaut (5), etc., etc. Mais, à côté d'eux, d'autres observateurs, tout en admettant l'existence d'appendices effilés attachés aux extrémités du tréponème, émettent certains doutes sur la nature véritablement ciliaire de ces appendices. Si Lœwenthal (6) se borne à reconnaître l'inconstance des terminaisons effilées chez le parasite de Schaudinn, par contre Krzysztalowicz et Siedlecki (*loc. cit.*) les considèrent non pas comme des cils, mais comme une phase de l'allongement du microbe. « Sur nos préparations colorées par la méthode de Giemsa et surtout par celle de Marino, disent-ils, nous avons trouvé souvent des formes absolument semblables à celles que Schaudinn décrit sous le nom de cils; nous ne pouvons cependant les considérer que comme une phase de l'allongement du corps ». Quant à Borrel, il a pu voir cinq ou six fois sur des milliers de microbes « l'apparence d'un cil très fin à l'un des pôles, inséré latéralement à l'extrémité et présentant des ondes sinueuses, en tout semblable aux sinuosités du microbe lui-même ». Il confirme donc les observations de Schaudinn, mais se montre hésitant quant à l'interprétation qu'il faut attribuer à ces productions. « Étant données, dit Borrel, la difficulté de la technique et la très grande ressemblance des deux microorganismes (le tréponème et le *Sp. gallinarum*), il est fort possible que les vrais cils du microbe de la syphilis restent à colorer. » Depuis la publication du

(1) Goldhorn, *New-York medical Journal*, vol. **83**, n° 12, p. 588, d'après Mac Kee.

(2) Sobernheim et Tomasczewski, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 39.

(3) Doutrelepont, *Niederrhein. Gesellsch. für Natur. und Heilkunde.* Bonn, 1905, séance du 11 décembre, n° 10, p. 404.

(4) Nattan-Larrier et Bergeron, *La Presse médicale*, 1906, n° 3, p. 19.

(5) Plaut, *Aerztlich. Verein in Hamburg*, 3 mars 1908, dans *Deutsche med. Woch.*, 1908, n° 29, p. 1292.

(6) Lœwenthal, *Berlin. klin. Woch.*, 1906, n° 10.

travail de Borrel, aucun fait nouveau n'est venu modifier les résultats que nous venons d'exposer. En résumé, *on peut actuellement considérer comme non douteuse l'existence chez le tréponème, d'appendices filiformes ressemblant aux cils et colorables par la méthode de Löffler ; il est cependant impossible d'affirmer avec certitude que ces filaments soient réellement les équivalents des cils bactériens.*

## § 7. — Étude sur frottis du tréponème pâle, dans ses rapports avec les cellules et autres formations d'origine cellulaire.

Au cours des recherches microscopiques faites sur des frottis colorés au Giemsa, on a constaté certains rapports entre les tréponèmes et divers éléments cellulaires, tels que les hématies, les leucocytes et les cellules épithéliales. Quoique, au point de vue des relations entre le parasite de la syphilis et les cellules, ces recherches soient loin d'être aussi précises que les études sur coupes, nous pensons néanmoins qu'elles méritent d'être résumées.

Plœger (*loc. cit.*) insista le premier sur les rapports entre le tréponème et les *érythrocytes*. En examinant le suc d'un chancre syphilitique, il vit des parasites faisant trait d'union entre deux hématies. D'autres fois, il rencontra des spirochètes accolés par l'une de leurs extrémités à des globules rouges. Enfin il figura des tréponèmes pâles reposant en entier sur la surface du disque globulaire. Plœger se demande si, dans ce dernier cas, les parasites n'existeraient pas à l'intérieur des globules sanguins, et va même jusqu'à supposer que les hématies pourraient être les vecteurs du microbe de la syphilis dans l'organisme. Si les constatations mêmes de cet auteur furent confirmées dans la suite par Rille (1), Mulzer (2),

(1) Rille, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 29, p. 1380.
(2) Mulzer, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 36.

Roscher (1), Flügel (2), Neisser (3) et d'autres encore, l'hypothèse ne fut jamais vérifiée. On a démontré, en effet, que le plus souvent, c'est à un artifice de préparation qu'est due cette disposition particulière. Comme Roscher l'a établi, elle est extrêmement rare dans les frottis séchés instantanément, fréquente au contraire lorsque la couche de suc de chancre est très abondante et riche en hématies. De son côté, Lipschütz (4) affirme que si les tréponèmes paraissent parfois intimement liés aux globules rouges, ce n'est là qu'une coïncidence, le phénomène n'ayant été constaté que sur des préparations colorées. Il remarque d'ailleurs que si le frottis est pauvre en globules rouges et riche en globules blancs, les parasites s'accolent à ces derniers éléments plutôt qu'aux hématies. Nous pensons que c'est là la plus juste interprétation du phénomène en question, car fréquemment dans les préparations de sang contenant les spirilles de la *Tick-fever*, ces derniers sont accolés aux hématies, et cependant rien n'est moins démontré que leur existence intraglobulaire. Ce n'est que dans la spirillose des poules que Borrel (5) et, après lui, Prowazek (6) ont démontré la pénétration du *Spirochæta gallinarum* dans les érythrocytes. Mais cette observation a été faite non seulement sur des préparations fixées et colorées, mais aussi sur du sang examiné à l'état frais, ce qui permit de constater que les spirilles intraglobulaires étaient bien vivants et mobiles.

D'autres chercheurs, parmi lesquels nous citerons Mac Weeney (7), Lipschütz (*loc. cit.*) et Levaditi et Petresco (8), ont

(1) Roscher, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n$^{os}$ 44-46.

(2) Flügel, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 44.

(3) A. Neisser, Baermann et Haberstaedter, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1906, n$^{os}$ 1 et 3.

(4) Lipschütz, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 46.

(5) Borrel, Communication orale.

(6) Prowazek, *Arb. aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1906, vol. **23**, fasc. II, p. 554.

(7) Mac Weeney, *British Medical Journal*, 1905, n° 2319, p. 1262, et *Lancet*, 1905, p. 1407.

(8) Levaditi et Petresco, *La Presse médicale*, septembre 1905, n° 78.

vu sur des frottis, que le *Treponema pallidum* peut devenir la proie des *leucocytes polynucléaires*. Cette phagocytose se traduit par la présence de spirochètes plus ou moins déformés et enroulés sur eux-mêmes, dans les vacuoles protoplasmiques des microphages. Nous ne faisons que citer ici cet englobement des parasites par les globules blancs, nous réservant de le décrire en détail dans la troisième partie de cet ouvrage.

Avant l'application des méthodes à l'argent aux études microbiologiques de la syphilis, deux auteurs italiens, Bandi et Simonelli (1), avaient annoncé qu'il existait une relation intime entre les tréponèmes et les *éléments épithéliaux*. Ces observateurs, en examinant des frottis de plaques muqueuses, auraient coloré des parasites spirillés inclus dans le protoplasma des cellules épithéliales. Ils ont formulé à ce propos une hypothèse d'après laquelle le tréponème pâle évoluerait dans le protoplasma et réaliserait ainsi ce qu'ils appellent le « *parasitisme intracellulaire* » de ce microbe. Il est curieux de constater que l'examen des lésions syphilitiques dans leurs rapports avec ce parasite, a confirmé cette hypothèse, qui cependant, telle qu'elle avait été formulée par Bandi et Simonelli, n'avait comme base aucun fait précis. Il nous semble douteux que les savants italiens aient pu réellement découvrir la pénétration du tréponème dans les éléments épithéliaux, et cela pour plusieurs motifs. L'affinité de ce microbe pour les couleurs étant faible et de beaucoup inférieure à celle du protoplasma, il est presque impossible de le déceler sur frottis lorsqu'il est renfermé dans ce protoplasma, à moins qu'il ne soit englobé dans une vacuole. D'un autre côté, rien n'est moins favorable à la conservation des détails de structure cellulaire que la méthode des frottis, et avec des parasites aussi délicats que le tréponème, il est difficile d'affirmer si le microbe est intra ou extracellulaire. On doit donc considérer les observations de

(1) Bandi et Simonelli, *Riforma medica*, 1905, n° 29, p. 791.

Bandi et Simonelli comme des essais précurseurs et non pas comme une démonstration scientifique du parasitisme intracellulaire du microorganisme de Schaudinn.

Avant de clore ce chapitre, il nous reste à mentionner les caractères et la signification de certains corpuscules rencontrés depuis la découverte du tréponème, dans les divers produits syphilitiques et qu'on a essayé de mettre en relation avec ce parasite. Hoffmann (1), le premier, a attiré l'attention sur ces corpuscules contenus dans le suc des ganglions syphilitiques et dont il donne la description suivante : « ce sont des petites boules colorables en bleu par le Giemsa et parsemées de granulations chromatiques teintes en rouge par la même méthode. Examinés à l'état frais, ces corpuscules sont doués de mouvements propres ». Les mêmes formations ont été rencontrées par Zabolotny (2) et Reckzeh (3) chez le singe et chez l'homme, dans les glandes lymphatiques et même dans les lésions spécifiques cutanées.

Aucun doute ne subsiste actuellement en ce qui concerne la signification de ces formations. Elles n'ont aucun rapport ni avec le tréponème pâle, ni avec la syphilis, puisque leurs caractères morphologiques et leur colorabilité prouvent qu'il s'agit là de dérivés cellulaires. Il y a déjà longtemps d'ailleurs que l'un de nous (Levaditi) les avait décelées dans le suc des ganglions situés au voisinage de la pustule vaccinale, chez le singe. Tout porte à croire que ces formations sont des débris protoplasmiques provenant de la fragmentation des lymphocytes, et que leurs granulations, colorables en rouge par le Giemsa, correspondent aux grains lymphocytaires décrits par Michaelis et Wolff (4) et par Levaditi (5).

(1) HOFFMANN, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 32.

(2) ZABOLOTNY, *Russk. Wratsch*, 11 juin 1905, n° 23, p. 741.

(3) RECKZEH, *Gessellschaft der Charité-Aerzte*, 2 novembre 1905. *Refer. in Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 51, p. 1599.

(4) MICHAELIS et WOLFF, *Virchow's Arch.*, vol. **167**, p. 151.

(5) LEVADITI, *Virchow's Arch.*, 1904, vol. **180**, p. 436.

## Conclusions.

L'étude morphologique du tréponème permet de résumer de la façon suivante les caractères de ce microbe (1) :

1° Dimensions : *longueur* 10 à 15 μ *en moyenne, et souvent plus. Extrême minceur* (1/4 de μ). *Le rapport entre la longueur du filament et son diamètre transversal est constant et caractéristique ;*

2° Indice de réfraction *très faible dans les préparations fraîches ; le parasite, visible seulement avec les meilleures apochromatiques, est facilement décelable à l'ultra-microscope ;*

3° Extrémités *pointues, se terminant par des filaments ayant l'apparence de cils ;*

4° Disposition *en spirale ; ondulations profondes, serrées et régulières. Le filament est très mince par rapport à la longueur des ondulations et à leur profondeur ;*

5° *Le rapport entre la longueur des ondulations et leur profondeur est en général plus grand que l'unité* (1-1,2 à 1-1,5 μ) ;

6° Élasticité *accusée. Faible tendance à la variabilité ; seules la longueur et le nombre des tours de spires peuvent changer ;*

7° Coloration *en rouge par le Giemsa* (*distribution diffuse et uniforme de la chromatine*) (2).

(1) *Cf.* Hoffmann, *IXe Congrès des Dermatologistes allemands*, tenu à Berne, septembre 1906.

(2) Ce caractère est inconstant (Voy. p. 159).

# CHAPITRE III

## ÉTUDE BIOLOGIQUE DU TREPONEMA PALLIDUM

### § I. — Mouvements du tréponème. Vitalité. Essais de culture.

***Caractères des mouvements.*** — Les mouvements du tréponème furent étudiés soit à l'aide du microscope ordinaire, soit avec l'ultra-microscope. Nous résumons ici les résultats fournis par l'application de ces deux procédés.

Lors de la découverte du microbe de la syphilis, Schaudinn et Hoffmann ont identifié les mouvements de ce parasite avec ceux de la plupart des autres spirochètes ; ils se résument, d'après eux, en une « *rotation autour de l'axe longitudinal, en un déplacement en avant ou en arrière, et en mouvements latéraux du corps entier* ». Tout en tournant autour de son axe longitudinal en pas de vis, le tréponème, dit Schaudinn, s'arrête brusquement pour revenir en sens inverse. Lorsque le parasite rencontre un obstacle dans sa marche en avant, il s'arrête sur place, mais continue son mouvement giratoire et ses ondulations pendulaires, donnant, d'après Beer (1), l'impression de vouloir pénétrer dans la cellule à laquelle il se heurte. Toutefois, cette pénétration ne fut jamais constatée d'une façon certaine. Signalons, à ce propos, les mouvements ondulatoires se propageant d'une extrémité à l'autre, mouvements sur lesquels s'appuyait Schaudinn pour admettre l'existence d'une membrane ondulante chez le parasite de la vérole (2).

(1) Beer, *Deutsch. med. Woch.*, 1906, n° 30.

(2) Rappelons aussi les observations de Hoffmann concernant l'existence d'une mobilité spéciale des tréponèmes contenus dans le sang d'un hérédo-syphilitique (examen à l'ultra-microscope). Un spirochète enroulé sur lui-même, se déploie brusquement et se replie de nouveau, pour donner des figures en forme d'Y.

Ce qui est constant et même caractéristique chez le *Treponema pallidum*, c'est qu'il conserve sa forme spiralée, même lorsqu'il cesse de se mouvoir. C'est là un point sur lequel presque tous les observateurs sont d'accord. Si Beer affirme que l'immobilisation des spirochètes est suivie de l'affaissement de leurs ondulations et d'une attitude presque rectiligne, c'est que, très probablement, les parasites examinés par cet auteur avaient subi des altérations dégénératives par suite d'une conservation trop prolongée en dehors de l'organisme ; ces parasites montraient d'ailleurs des déformations et des épaississements moniliformes apparents.

***Durée des mouvements.*** — L'examen du suc de lésions spécifiques acquises ou héréditaires, montre que, conservés *in vitro*, les tréponèmes perdent assez rapidement leurs mouvements. Déjà au bout de cinq à six heures, à la température de la chambre, ils cessent de se mouvoir et ce n'est qu'exceptionnellement que la durée de cette mobilité dépasse ce laps de temps. Ainsi Souza et Pereira (1), ayant décelé dans un foie de syphilis héréditaire de nombreux parasites spiralés très mobiles, gardèrent ce foie à l'air pendant vingt heures ; ils virent que la plupart de ces parasites étaient devenus immobiles, mais que cependant quelques-uns étaient encore vivants. Nos observations ne confirment pas les précédentes, car, à plusieurs reprises, nous nous sommes assurés de l'immobilisation des tréponèmes déjà après six à sept heures de conservation des tissus syphilitiques en dehors de l'organisme.

Des recherches plus suivies furent entreprises à ce sujet par Beer (*loc. cit.*), à la clinique de Lesser. Après avoir rappelé que Hoffmann avait pu conserver entre lame et lamelle et à l'abri de l'air, pendant près de *cinquante jours*, les spirochètes de la balanite et de la bouche, Beer communique les résultats qu'il obtient avec la *Treponema pallidum*. Du suc

(1) Souza et Pereira, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 44, p. 1385.

de chancre, de papules humides et de ganglions lymphatiques est dilué dans de l'eau physiologique ou du liquide d'ascite et placé entre lame et lamelle; on borde cette dernière avec une première couche de vaseline et une seconde couche de cire, afin d'éviter l'évaporation et créer un espace clos propice au développement des anaérobies. Dans ces circonstances, Beer affirme avoir conservé les tréponèmes vivants et mobiles pendant *trente-trois jours* à la température de la chambre (20 à 27°). L'auteur admet que la vitalité du parasite est beaucoup plus grande qu'on ne le pense et que cela tient aux conditions d'anaérobiose dans lesquelles il se trouve. C'est là un des arguments invoqués par Hoffmann pour soutenir que le tréponème est un microbe anaérobie. D'ailleurs, d'autres faits semblent venir à l'appui de cette hypothèse, tels que la rareté du spirochète dans le milieu sanguin, riche en oxygène, sa préférence pour les voies lymphatiques et son absence fréquente dans le placenta (Hoffmann).

Depuis l'emploi de l'ultra-microscope, on a dû abandonner l'opinion concernant la longue vitalité du tréponème *in vitro*. Landsteiner et Mucha (1) ayant conservé le parasite dans des conditions analogues à celles réalisées par Hoffmann et Beer, ont vu qu'il cesse de se mouvoir déjà au bout de deux jours. Comme ces observations ont été faites à l'aide d'une technique qui permet d'étudier avec une grande précision les mouvements des plus petits microorganismes, elles inspirent plus de confiance que les constatations précédentes. En effet, il est souvent difficile, lorsqu'on emploie le microscope ordinaire, de faire une distinction entre les mouvements propres du spirochète de Schaudinn et les mouvements transmis ou browniens. On doit donc conclure, conformément aux constatations de Landsteiner et Mucha, que *la*

(1) LANDSTEINER et MUCHA, *Wien. klin. Woch.*, 1906, n° 45; *Wien. dermatologisch. Gesell.*, 23 janvier 1907, dans *Centralb. für Bakteriolog.* 1907, 1re partie, vol. **39**, n° 17-19.

*vitalité du tréponème, conservé* in vitro, *est de très courte durée.* Cela concorde d'ailleurs avec la grande fragilité du virus spécifique établie par l'expérimentation.

Rappelons à ce propos, que Hoffmann (1) a éprouvé la virulence des tréponèmes gardés pendant quelque temps entre lame et lamelle, à l'air et aussi anaérobiquement. Ayant inoculé ces parasites à des singes, après quarante-cinq heures de séjour hors de l'organisme, il n'obtint aucune lésion syphilitique.

**Tentatives de culture.** — Cette extrême fragilité doit être, en grande partie, la cause des insuccès enregistrés par ceux qui ont tenté de cultiver le spirochète. Il est inutile d'insister ici sur tous ces efforts infructueux et nous ne rappellerons que pour mémoire les essais de Souza et de Bertarelli, Volpino et Bovero, qui ont ensemencé du suc de ganglions syphilitiques dans du sang additionné d'une solution de citrate de soude à 5 p. 1000. Pourtant, il est établi actuellement que la culture des autres spirochètes n'est pas impossible.

En se servant du procédé des sacs en collodion, Levaditi (2) a pu cultiver non seulement le *Spirochæta gallinarum*, mais aussi le spirille de la *Tick-fever* et le *Spirochæta refringens.* Son procédé consiste à ensemencer du virus dans des sacs remplis de sérum d'homme ou de poule, chauffé préalablement à 70°, et à placer ces sacs dans la cavité péritonéale des lapins. Grâce à ce procédé, il lui a été possible de réaliser toute une série de cultures pures et de constater que ces spirochètes peuvent se multiplier indéfiniment, sans toutefois montrer d'autres formes que celles en spirale (3). De leur côté, Mühlens et Hartmann (*loc. cit.*) réussirent à cultiver le *Spirochæta dentium* et le spirochète de la balanite en

(1) Hoffmann, *Berliner mediz. Gesell.*, séance du 13 mars 1907, in *Berliner klin. Woch.*, 1907, n° 12.

(2) Levaditi, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, vol. **60**, p. 688. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1906, vol. **142**, p. 1099.

(3) Novy et Knapp (*Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 1906, p. 2152) a cultivé le *Spirille d'Obermeyer* en se servant du même procédé.

employant la technique recommandée par Ellermann pour la culture du bacille fusiforme de Vincent. Ils utilisèrent dans ce but un mélange de gélose et de sérum de cheval et employèrent la méthode de Veillon. Ils obtinrent des cultures anaérobies pures dont ils étudièrent les propriétés.

Le *Treponema pallidum* n'a pu être cultivé jusqu'à ce jour que dans des sacs en collodion, suivant le procédé que

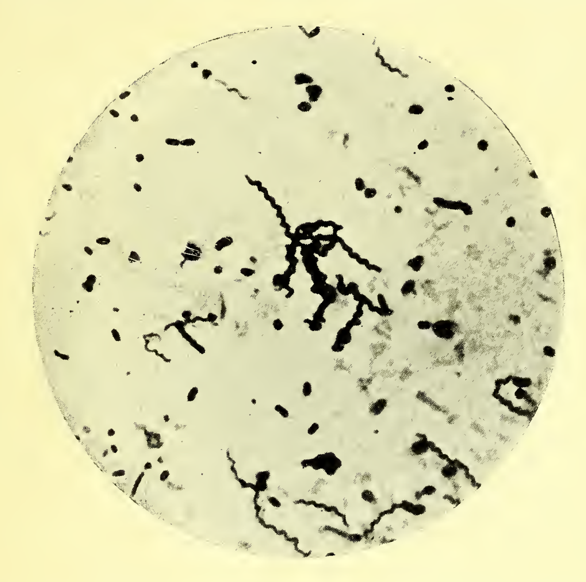


Fig. 17. — Culture du tréponème en sac de collodion (Levaditi).

nous venons d'exposer. Levaditi, en collaboration avec Mc Intosh (1), en se servant d'un virus d'origine simienne et en plaçant les sacs dans la cavité péritonéale d'un *Mac. cynomolgus*, a obtenu des cultures impures du spirochète de la syphilis (fig. 17). Ces cultures, qui furent continuées dans la suite par des passages successifs faits chez le lapin, contenaient de nombreux germes anaérobies et étaient dépourvues de virulence et de pouvoir vaccinant. Les essais d'isolement *in vivo*, ou dans le tube à essai, sont restés infructueux.

(1) Levaditi et Mc Intosh, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, vol. **21**, octobre.

Il est donc hors de doute que certains spirochètes pathogènes et aussi le *Treponema pallidum*, peuvent être cultivés en sacs de collodion et que le parasite le plus rapproché, au point de vue morphologique, de ce tréponème, le *Spirochæta dentium*, est capable de pulluler même dans les milieux artificiels. Les insuccès de la culture *in vitro* du parasite de la syphilis ne dépendent donc pas d'une particularité propre au genre *Spirochæta*, mais plutôt de la grande fragilité qui paraît être spéciale à ce parasite. Il est probable que des modifications apportées à la technique permettront de vaincre ces difficultés dans un avenir prochain.

## § 2. — Mode de division.

On a beaucoup discuté le mécanisme suivant lequel s'opère la division du *Treponema pallidum.* Quoique actuellement les auteurs soient peu d'accord à ce sujet, nous nous efforcerons d'énumérer ici leurs opinions et de les discuter.

Sauf de rares exceptions, les microorganismes appartenant au monde des bactéries et des protozoaires se segmentent de deux façons. Chez les *bactéries*, bacilles et vibrions en particulier, la segmentation s'opère *transversalement* ; à un moment donné, il se forme en un point précis du microbe, une cloison séparant deux individus destinés à se détacher l'un de l'autre. D'autres fois, la division est précédée par l'amincissement du parasite vers son milieu et par la formation d'un filament prêt à se rompre. Au contraire, chez les *protozoaires flagellés*, la segmentation est *longitudinale*; elle débute par le dédoublement du flagelle et se termine par une division du parasite suivant sa longueur. Pour la plupart des savants, ces deux modes de division sont rigoureusement spécifiques et peuvent servir, jusqu'à un certain point, à déterminer si un microorganisme appartient au monde des bactéries ou à celui des protozoaires. Quoique cette conception soit vraie dans la grande majorité

des cas, elle n'est pourtant pas infaillible. Ainsi que le remarque Metchnikoff, la segmentation longitudinale ne saurait être considérée d'une façon absolue comme un caractère distinctif des protozoaires, car certains coccus se divisent dans les deux sens, transversal et longitudinal, tandis que les sarcines se segmentent suivant trois plans. D'ailleurs, ce savant a décrit en 1888 (1) une bactérie, la *Pasteuria ramosa*, dont les cellules ovoïdes se divisent longitudinalement. Or, la présence de spores chez ce microorganisme prouve sa nature bactérienne, contestée à tort par Migula.

Tout en tenant compte de ces restrictions, on doit reconnaître l'importance de l'étude du mode de segmentation chez un microorganisme dont l'affinité avec les bactériacées ou les protozoaires est loin d'être précisée ; tel est le cas du *Treponema pallidum*. Avant d'aborder cette question, nous insisterons sur la façon dont se segmentent les autres spirochètes, proches parents du parasite de la syphilis.

Pour Schaudinn, son élève Prowazek et les partisans de la nature protozoaire des spirochètes, ces microorganismes se divisent longitudinalement. Pour ne citer que quelques exemples, nous rappellerons que récemment encore Prowazek (2) affirme avoir constaté, tant sur des préparations colorées, qu'à l'état frais, la division en longueur d'un gros spirochète trouvé dans l'*ulcère tropical* (*Spirochæta Schaudinni*). Il aurait observé chez ces spirilles mobiles, la segmentation totale du corps microbien s'opérant le long de son plus grand diamètre. La même constatation aurait été faite par Hoffmann (3) chez le *Spirochæta buccalis* et chez le *Spirochæta balanitidis*. De leur côté, Mühlens et Hartmann (*loc. cit.*), qui ont cultivé le *Spirochæta dentium*, ont réussi à déceler dans une culture de treize jours, des spirilles en état de division

(1) Metchnikoff, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887, vol. **2**, n° 4, p. 165.

(2) Prowazek, *Arb. aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1907, vol. **26**, fasc. I, page 25.

(3) Hoffmann, 9e *Congrès de la Société allemande de Dermatologie*, à Berne, septembre 1906, p. 131.

longitudinale. Deux parasites ayant à peu près la même longueur et le même nombre d'ondulations, étaient disposés parallèlement et n'étaient réunis que par une de leurs extrémités terminées en pointe; les deux individus étaient ainsi rattachés en forme de V. Le *spirille de la poule* et le *Spirochæta buccalis*, de même que le *Spirochæta Balbianii* et *anodontæ* auraient, d'après Perrin (1) et Keysselitz (2), le même mode de division longitudinale.

Toute une série d'autres observateurs, partisans de la nature bactérienne des spirochètes, prétendent, avec tout autant de fermeté, que les divers représentants du genre *Spirochæta* se multiplient par segmentation transversale. Ainsi Zettnow, qui examine à ce point de vue le spirille de la *Tick-fever* et les spirochètes de la bouche, décrit et figure des parasites plus longs que le type habituel, se divisant presque exactement au milieu, par suite de leur étirement à ce niveau; il en résulte deux spirilles de dimensions égales, réunis bout à bout par un filament extrêmement mince. Plus démonstratives sont les observations de Borrel et M[lle] Cernovodeano (3) et celles de Swellengrebel (4), concernant le mode suivant lequel se multiplie le *Spirochæta Balbianii* et le *Spirillum giganteum*. Ce dernier auteur, parlant de la segmentation du spirille de l'huître, gros microorganisme facile à étudier, s'exprime de la façon suivante : « En examinant mes préparations, j'ai trouvé plusieurs stades qui me permettent d'affirmer que la division s'accomplit transversalement. Elle commence par la formation de deux granules au milieu de la cellule, granules qui ne sont vraisemblablement que des proéminences de la membrane cellu-

(1) Perrin, *Proceed. of the Royal Society*, Londres, 1905, vol. **66**, Série B, p. 368.

(2) Keysselitz, *Arbeit. aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1906, vol. **23**, fasc. II, p. 554.

(3) Borrel et M[lle] Cernovodeano, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, séance du 15 juin 1907, p. 1102.

(4) Swellengrebel, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1907, vol. **62**, p. 213; *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, vol. **21**, n° 6 et n° 7 (juillet et août), p. 562.

laire. A un second stade, les deux granules se sont réunis et forment maintenant une paroi qui divise la cellule en deux. A l'endroit où la cloison s'est formée, la cellule commence à s'étrangler de plus en plus, de sorte que les deux cellules filles sont finalement tout à fait indépendantes l'une de l'autre ». Quant à Borrel et M[lle] Cernovodeano, ils admettent que le *Spirochæta Balbianii*, contrairement à la thèse soutenue par Perrin, se multiplie en se segmentant suivant un plan transversal. Rappelons que nos recherches faites sur le *Spirochæta gallinarum* et sur le spirille de la *Tick-fever*, concordent avec les observations des auteurs précédents. Soit sur coupes, soit sur frottis, nous n'avons jamais décelé des figures pouvant plaider en faveur de la division longitudinale; par contre, nous avons observé souvent des spirilles réunis par un filament très fin, prêt à se rompre, indice d'une division transversale.

On rencontre la même divergence d'opinion lorsqu'il s'agit du mode de division du *Treponema pallidum*. Sans être trop affirmatif, Schaudinn était enclin à admettre la multiplication de ce tréponème par voie de division longitudinale. Il a pu constater, en examinant le parasite à l'état vivant, des phénomènes qui semblent le prouver. Voici comment il s'exprime dans un travail publié après sa mort par Hartmann et Prowazek (1) : « Il m'a été possible d'observer directement, dans trois cas, la division longitudinale du microorganisme de la syphilis. J'ai choisi, pour l'étude de ce processus, les exemplaires qui montraient deux flagelles à un seul pôle (Voy. fig. 9, page 164), et j'ai vu comment, au bout de quelques secondes, la segmentation longitudinale a progressé en partant de cette extrémité. Pendant ce temps, le microorganisme avait perdu sa forme spiralée et présentait des ondulations tout à fait irrégulières. Ce n'est que lorsque les deux produits de division s'étaient presque complètement

(1) Hartmann et Prowazek, *Arbeit. aus den Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1907, vol. **26**, fasc. II, p. 15.

séparés et n'étaient réunis que par leurs extrémités, que les deux spirilles reprirent leur forme en tire-bouchon. » Une observation analogue a été enregistrée plus tard par Beer.

Krzysztalowicz et Siedlecki (*loc. cit.*) ont confirmé ces données ; suivant eux, « le plan de division chez le *Spirochæta pallida* passe le long du corps, de telle sorte que le spirille se divise en deux parties égales. Cette division commence à une des extrémités du corps, de manière qu'au début, l'animal a l'aspect d'une fourche..... Enfin la séparation fait des progrès tels, que les spirilles ne sont plus réunis que par un de leurs pôles. A cette période, ces phénomènes peuvent s'arrêter brusquement et les deux individus restent en contact par une de leurs extrémités ».

Ces constatations, faites sur des tréponèmes vivants, concordent avec celles de Hoffmann, de Herxheimer, de Berger, etc., qui employèrent la méthode des frottis ou des coupes. Ces observateurs décrivent toute une série de formes qui semblent, au premier abord, indiquer la division du parasite suivant son axe longitudinal. En voici les principaux caractères :

*Formes en Y :* Deux tréponèmes sont accolés sur la plus grande partie de leur corps et s'écartent l'un de l'autre vers l'extrémité [Herxheimer et Löser (1), Herxheimer, Crzysztalowicz et Siedlecki (*loc. cit.*), Nicolas, Favre et André (*loc. cit.*)].

*Formes en* V *:* Deux tréponèmes ne sont unis que par deux de leurs extrémités [Herxheimer et Löser, Hoffmann (2), Crzysztalowicz, Bodin (3)].

*Formes en* O *allongé :* Deux tréponèmes, attachés par chacune de leurs extrémités antérieures et postérieures, s'écartent l'un de l'autre à leur partie médiane. Cet écartement peut

(1) Herxheimer et Löser, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 46.

(2) Hoffmann, 9e *Congrès de la Société des dermatologistes allemands* à Berne, septembre 1906, p. 113.

(3) Bodin, *Société de Dermat. et de Syphiligr.*, décembre 1905, et *Bulletin médical*, 1905, n° 85, p. 1128.

existier sur un ou plusieurs points (Herxheimer et Berger) (1).

On serait tenté, à première vue, de considérer ces formes comme indiquant réellement la segmentation longitudinale du *Treponema pallidum*. Néanmoins, il nous semble que ces dispositions peuvent tout aussi bien résulter de la réunion de deux individus par suite de l'accolement de leurs prolongements ciliaires, ou même d'un point du corps microbien. Cette interprétation est tout aussi plausible que celle de la division longitudinale. On sait, en effet, que les diverses espèces de spirilles montrent une grande tendance à s'agglomérer, surtout lorsqu'on les retire de l'organisme. Cette agglutination, dont nous aurons l'occasion de parler plus loin, s'opère non seulement sous l'influence des sérums antispirillaires spécifiques, mais aussi d'une façon toute spontanée. De plus, Borrel, dans son travail concernant les cils du *Spirochæta gallinarum*, donne des figures où l'on voit des spirilles s'agglutinant en plus ou moins grand nombre, par suite de l'enchevêtrement de leurs extrémités ciliées. Il est donc possible et même très probable que les formes en Y, en V ou en *O* allongé, soient tout simplement le résultat de l'accolement ou de l'agglomération de deux spirilles qui n'ont aucun lien de parenté entre eux. Bien entendu, la grande ténuité du *Treponema pallidum* fait qu'il est impossible de préciser si on est en présence d'un individu en voie de segmentation ou de deux spirilles agglutinés. Ce n'est que chez des spirochètes sensiblement plus volumineux, comme ceux de la *Tick-fever* et surtout ceux de l'huître, qu'on peut saisir ces rapports avec toute la certitude désirée. Or, chez ces parasites, comme il résulte des recherches de Zettnow et de Borrel et M[lle] Cervonodeano (*loc. cit.*), on constate exclusivement la segmentation transversale.

Tout en étant réservés sur ce sujet, nous sommes plutôt enclins à admettre, avec les partisans de la nature bacté-

(1) Berger, *Dermat. Zeitschrift*, 1906, vol. **13**, fasc. VI, p. 401.

rienne du *Treponema pallidum*, la *division transversale* de ce parasite (1).

## § 3. — Cycle évolutif.

Rien n'est moins établi actuellement que le prétendu cycle évolutif du tréponème, décrit par les auteurs qui admettent la nature protozoaire du microbe de la syphilis. On a émis, à ce sujet, les hypothèses les plus hasardées et on a décrit les formes les plus variées, qu'on a considérées comme représentant des phases de ce cycle. Nous passerons rapidement en revue les principales idées émises, tout en étant très réservé quant aux conclusions qu'on a essayé d'en tirer.

Certains observateurs, plus conciliants, ont considéré le *Cytorrhyctes luis* comme une phase du cycle évolutif du tréponème. Ainsi que le remarque Hoffmann dans son rapport au Congrès de Berne (*loc. cit.*), cette affirmation est peu fondée et en contradiction avec l'opinion de Siegel, qui considère le tréponème comme un saprophyte banal n'ayant aucune relation avec la syphilis. Mühlens et Hartmann ont d'ailleurs démontré que le *Cytorrhyctes* existe également dans les organes normaux et qu'il doit être envisagé comme un produit de destruction cellulaire.

Une autre hypothèse, tout aussi peu fondée que la précédente, est celle formulée par Wechselmann et Loewenthal (2). Ces auteurs ont décelé dans des produits syphilitiques (chancres, papules, ganglions et sang de roséole), deux ordres de corpuscules :

*a*) Des petits *bâtonnets* longs de 2 1/2 à 3 μ, larges de 1 1/4 de μ et légèrement acuminés ; ces bâtonnets se colorent en

(1) Les phénomènes observés par Schaudinn et Beer chez le tréponème vivant, et interprétés comme une division longitudinale, peuvent tout aussi bien être expliqués par l'hypothèse de l'agglomération. Il est, en effet, admissible que deux spirochètes, préalablement enroulés, se séparent à un moment donné.

(2) Wechselmann et Loewenthal, *Mediz. Klinik*, 1905, n° 33.

bleu pâle par le Giemsa et renferment de 1 à 4 corpuscules rougeâtres ;

*b*) Des *formations en saucisses*, plus volumineuses que les précédentes, à extrémités arrondies, pourvues d'une masse chromatique centrale. Lors de la division, cette masse, colorable en rouge par l'azur, se résout en deux ou quatre granulations.

Wechselmann et Loewenthal, en examinant les spirochètes de la stomatite ulcéreuse, affirment que ces microbes montrent, à un moment donné, une concentration de leur masse chromidiale diffuse et qu'ils se résolvent en un certain nombre de petits éléments à extrémités pointues. Ces éléments correspondent très vraisemblablement aux formes courtes que nous avons décrites dans un des chapitres précédents (Voy. p. 167). Or, d'après les auteurs, les petits spirilles provenant de cette segmentation seraient capables de se transformer en bacilles et assureraient ainsi la multiplication des parasites.

Cette interprétation, qui admet une transformation de spirilles de la bouche en bacilles fusiformes et inversement, pourrait, d'après Wechselmann, être appliquée au cycle évolutif du *Treponema pallidum.* Ce tréponème donnerait, après segmentation préalable, les formes en saucisses mentionnées plus haut, formes destinées à reproduire des parasites spirillés.

Inutile de rappeler qu'aucune constatation n'est venue confirmer l'hypothèse de Wechselmann et Loewenthal. Les faits observés par ces auteurs s'expliquent d'ailleurs facilement par une symbiose entre le tréponème et certains bacilles analogues au *bacille fusiforme* de Vincent. On sait que dans les processus ulcéreux de la bouche, la multiplication des gros spirilles s'accompagne d'une pullulation des bacilles en fuseau (Vincent), mais on n'a jamais constaté ni à l'examen direct, ni par le procédé des cultures, une relation génétique quelconque entre ces spirilles et le bacille de Vincent Ajoutons que, suivant Kraus et Prantschoff, les formations

décrites par Wechselmann et Loewenthal se rencontrent également dans des lésions cutanées non syphilitiques et sont, par conséquent, dépourvues de toute spécificité.

Une théorie qui eut un assez grand retentissement est celle formulée par Krzysztalowicz et Siedlecki (1), peu de temps après la découverte de Schaudinn et Hoffmann. Plus affirmatifs que ces auteurs au sujet de la nature protozoaire du tréponème, les deux zoologistes polonais pensent avoir découvert dans les lésions syphilitiques ouvertes, des formes spirillaires prouvant l'existence d'un cycle évolutif complet chez ce microbe et d'une reproduction sexuée comparable à celles décrites chez certains protozoaires. Pour eux, la forme habituelle du spirochète, telle qu'elle se révèle par l'examen des frottis et des coupes, représente l'état végétatif du microbe. La segmentation longitudinale répétée de cette forme végétative assure la reproduction agame du parasite de la syphilis ; mais, en dehors de ce mode, ce micro-organisme peut se reproduire par l'accouplement d'individus sexués analogues aux *macrogamètes* et aux *microgamètes* de l'hématozooaire malarique, par exemple. Nous reproduisons une figure empruntée au travail de Krzysztalowicz, représentant le cycle évolutif complet du *Treponema pallidum* (fig. 18).

Un spirochète ayant l'aspect habituel, se contracte, s'épaissit et laisse voir un noyau clair (fig. 3, *n*), incolore, pourvu d'un corpuscule métachromatique équivalent du centrosome des hématozoaires flagellés. En même temps, on constate à l'une de ses extrémités la formation d'un flagelle qui se prolonge par un filament à l'intérieur du corps microbien et qui vient se terminer souvent sur ce centrosome. Les formes qui en résultent, pouvant se multiplier par segmentation longitudinale (fig. 4), sont en tous points comparables aux trypanosomes ; elles ont été d'ailleurs

(1) Krzysztalowicz et Siedlecki, *Bulletin de l'Acad. des Sciences de Cracovie*, 1905, nº 9, p. 713.

désignées par Siedlecki et son collaborateur sous le nom de *Trypanosoma luis* et considérées par ces auteurs comme des *macrogamètes* ou éléments femelles (fig. 6).

En outre, on remarque que d'autres tréponèmes s'allongent et laissent voir toute une série de petits noyaux incolores parsemés de place en place (fig. 7, *n*). Ces formations ne tardent pas à se segmenter et à donner nais-

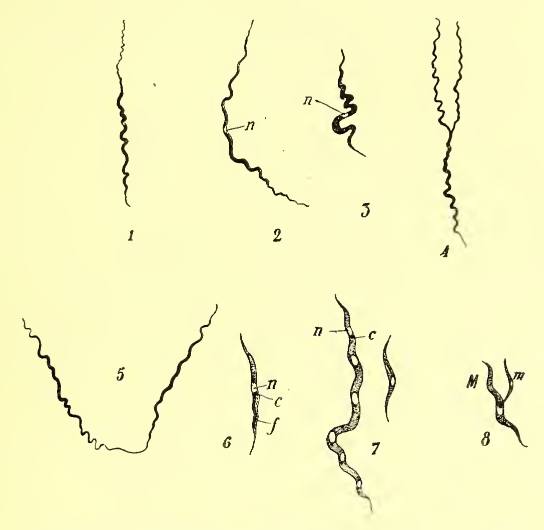



Fig. 18. — Cycle évolutif du *Treponema pallidum*. (*D'après* Krzysztalowicz et Siedlecki) (1).

sance à de très petits spirilles pourvus d'une ou deux ondulations, d'un seul noyau et doués d'une vive mobilité (fig. 8, *m*). Ce sont les *microgamètes* ou éléments mâles. Dans une phase ultérieure, les microgamètes s'accouplent avec les éléments femelles, en se fixant latéralement sur le corps de ces derniers, y pénètrent progressivement et finissent par être complètement absorbés (fig. 8).

Ce cycle évolutif et cette reproduction sexuée du tréponème rappellent en tous points la description de Schaudinn con-

(1) Nous devons cette figure à l'obligeance de la Rédaction du *Bulletin de l'Institut Pasteur*.

cernant la multiplication du *Trypanosoma noctuæ* (*Leucocytozoon Ziemanni*). L'intérêt de ces constatations serait de tout premier ordre, surtout au point de vue des affinités entre le parasite de la syphilis et les protozoaires flagellés, si elles n'étaient passibles de sérieuses objections et si elles avaient été vérifiées par d'autres observateurs. Malheureusement cette vérification n'a jamais pu être réalisée. Rien ne démontre que les différentes formes décrites par Siedlecki et son collaborateur appartiennent réellement à une seule espèce de spirochètes et qu'elles soient toutes en relations avec le tréponème pâle. Comme le remarque très justement Hoffmann, qui pourtant tend à admettre la nature protozoaire du microbe de Schaudinn, la plus intéressante observation des auteurs polonais a été faite sur des lésions syphilitiques ouvertes et même phagédéniques, pouvant par conséquent renfermer plusieurs espèces de spirochètes à la fois. Les auteurs ont donc pu associer des formes disparates, appartenant à plusieurs espèces de parasites spirillés et en faire des stades différents d'un cycle évolutif dont l'existence est bien improbable. Leurs conclusions sont d'ailleurs en contradiction avec l'opinion de Schaudinn qui, se basant sur des observations beaucoup plus précises, considérait la forme du tréponème comme relativement invariable.

Beaucoup plus intéressants et mieux établis, quoique d'une interprétation difficile, sont les faits observés par Prowazek (1), se rapportant à certaines *formes de repos* ou de *dépression* décrites tout dernièrement par cet auteur. En examinant des frottis de chancre provenant de singes syphilisés à Batavia, cet auteur observa non seulement l'état végétatif du tréponème, représenté par des parasites spiralés typiques, mais aussi des stades de repos caractérisés par des spirochètes enroulés sur eux-mêmes. Parfois l'enroulement en forme de boucle n'intéresse qu'une des extrémités du para-

(1) Prowazek, *Arbeit. aus den Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1907, vol. 26, fasc. I, p. 29.

site et simule les corpuscules terminaux mentionnés par Herxheimer et d'autres auteurs. Prowazek considère cet état du tréponème comme l'indice d'un stade particulier dans le cycle du microbe et appelle les formes en question « *formes de dépression* ». Il les rapproche de celles que R. Hertwig a décrites chez certains protozoaires.

En plus de ces constatations, Prowazek attire l'attention sur la possibilité d'une *autogamie* chez le tréponème. Il aurait observé deux spirilles réunis sur un point de leur corps et dont les *chromidies* (substance chromatique), ordinairement diffuses, s'accouplaient pour former une masse de chromatine centrale disposée en spirale.

Tout en ne discutant pas la réalité de cette reproduction agame du tréponème, qui demande à être confirmée, nous pensons que les formes de repos ou de dépression décrites par Prowazek, et signalées déjà avant lui chez le *Spirochæta Obermeyeri* par Schaudinn, sont en réalité des attitudes qui précèdent la dégénérescence et la mort du parasite. Il nous semble, en effet, douteux que ces tréponèmes enchevêtrés et disposés en boules, soient capables de récupérer leur état spirillaire et de se reproduire.

Notre opinion est basée sur les recherches de Levaditi (1), qui étudia l'évolution du *Spirochæta gallinarum* chez les poules infectées et dans l'œuf incubé, et sur nos constatations concernant le spirille de la *Tick-fever*. Nous avons remarqué que toutes les fois que ces parasites sont en état de souffrance où qu'ils s'acheminent vers la mort, ils montrent des modifications de forme qui rappellent l'enroulement décrit plus haut. Ceci se voit surtout chez les spirochètes introduits dans les œufs de poule non fécondés, c'est-à-dire dans des conditions qui s'opposent au développement et à la multiplication du *Spirochæta gallinarum*. De plus, nous avons constaté que la phagocytose *in vitro* des spirilles par les leu-

(1) Levaditi, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, vol. **13**, p. 129. — Levaditi et Manouélian, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, vol. **20**, p. 593.

cocytes mono- et polynucléaires, provoque l'enroulement et l'enchevêtrement des microorganismes englobés. Soit dans le tube à essais (Levaditi et Roché) (1), soit chez l'animal vivant (Levaditi et Manouélian) (2), les vacuoles digestives des globules blancs ne renferment que des spirilles disposés en anneaux ou en boucles. Or, comme les microbes englobés par les phagocytes sont en général destinés à être digérés et détruits par les ferments intracellulaires, il en résulte que cette disposition particulière traduit un état de souffrance ; elle doit être considérée comme un signe de dégénérescence et d'involution, et non pas comme un stade dans le cycle évolutif de ces microorganismes.

Ayant observé chez le *Treponema pallidum*, par la méthode des coupes, des phénomènes analogues à ceux que nous venons de décrire chez le *Spirochæta gallinarum* et le *Spirochæta Duttoni*, nous nous croyons autorisés à les interpréter dans le même sens. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce point dans la troisième partie de cet ouvrage.

En somme, malgré l'effort accompli pour démontrer l'existence d'un cycle évolutif chez le tréponème, nous ne possédons actuellement aucune donnée précise à ce sujet. Toute conclusion serait donc prématurée.

## § 4. — Action des humeurs. Agglutination.

Le *Treponema pallidum*, comme la plupart des représentants du genre *Spirochæta*, peut réaliser le phénomène de l'agglomération. Il se comporte, à ce point de vue, comme certains protozoaires flagellés qui, soit spontanément, soit sous l'influence des sérums spécifiques, s'agglomèrent pour donner lieu à des amas. Chez le tréponème,

(1) Levaditi et Roché, *Comptes rendus de Société de Biologie*, 1907, vol. **62**, p. 619-815.

(2) Levaditi et Manouélian, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, vol. **20**, p. 296.

l'agglutination fut observée pour la première fois par Levaditi (1) dans les frottis faits avec le contenu des bulles de pemphigus hérédo-syphilitique. Depuis, elle fut confirmée par un certain nombre d'auteurs qui tentèrent de préciser le mécanisme de ce phénomène.

L'agglomération débute par la réunion de deux individus qui s'attachent l'un à l'autre par leurs extrémités flagellées. Herxheimer et Löser (*loc. cit.*), Rille et Vockerodt (*loc. cit.*), Nicolas, Favre et André (*loc. cit.*), ont souvent rencontré des spirochètes disposés en formes de *V*, d'*U* et d'*Y*, formes qui, ainsi que nous l'avons déjà vu, furent considérées par certains observateurs comme des signes de division longitudinale. Pourtant, de l'avis de Herxheimer et Löser (2), ce n'est là que la première phase de l'agglutination, processus dans lequel les extrémités ciliées du parasite semblent jouer un rôle principal. Nous savons, en effet, que non seulement les bactéries, mais aussi les trypanosomes s'agglomèrent par suite de l'enchevêtrement de leurs cils ou flagelles.

Dans une phase plus avancée, plusieurs spirilles se rattachent aux deux parasites déjà accolés pour former les amas radiaires sur lesquels Doutrelepont (3) insista tout particulièrement. Enfin, un peu plus tard, l'enchevêtrement s'exagère et il devient impossible de distinguer les individus au centre des agglomérats.

Cette agglutination du microbe de la syphilis a été aussi constatée par Sobernheim et Tomasczewski (4) ; elle explique, d'après ces chercheurs, l'irrégularité de la distribution du microbe de Schaudinn dans les frottis de chancres syphilitiques. Comme nous aurons l'occasion de le voir plus loin, rien n'est moins régulier que la répartition des spirochètes dans ces frottis et il faut parfois examiner toute une série

(1) Levaditi, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1905, vol. **58**, p. 845.

(2) Herxheimer et Löser, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 46.

(3) Doutrelepont, *Sitzungsberichte der Niederrhein. Gesellsch. für Natur. und Heilkunde zu Bonn*, 1905, séance du 11 décembre.

(4) Sobernheim et Tomasczewski, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 39.

de préparations avant d'en rencontrer une contenant des parasites. Il y a lieu toutefois de remarquer que l'interprétation des auteurs précédents, tout en étant juste dans un certain nombre de cas, ne saurait être généralisée. Lorsque la distribution des tréponèmes est irrégulière, leur agglutination est loin d'être constante ; de plus, l'examen des coupes, montrant la rareté des spirochètes agglutinés dans les tissus du chancre et des papules, prouve que l'agglomération du microbe de la syphilis est plutôt un phénomène qui s'opère en dehors de l'organisme vivant (1).

La quantité des parasites qui entrent dans la constitution des amas est sujette à des variations ; quelquefois ces amas sont très riches en spirochètes, comme cela a été constaté par Mulzer (2), qui décrit des agglomérats de 20 à 40 individus et par Hoffmann qui décèle sur coupes des paquets de tréponèmes occupant toute la lumière d'un vaisseau (hérédo-syphilis). Rappelons que l'agglutination du microbe de Schaudinn a été observée non seulement dans la syphilis acquise, à la surface et même dans la profondeur des lésions (Bandi et Simonelli) (3), mais aussi dans l'hérédo-syphilis [Levaditi (4), Brönnum et Ellermann (5), Hoffmann (6), Babès et Panea (7)]. On l'a rencontrée également dans le chancre des singes, comme en témoignent les constatations de Metchnikoff et Roux (8) qui ont révélé des tréponèmes disposés en amas dans le suc d'un syphilome primaire du Chimpanzé, le lendemain de son

(1) Cela n'est vrai que pour les accidents de la syphilis acquise. L'agglutination des tréponèmes *in vivo* fut souvent constatée dans l'intimité des organes des hérédo-syphilitiques.

(2) Mulzer, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 36.

(3) Bandi et Simonelli, *Riforma medica*, 1905, n° 29, p. 791.

(4) Levaditi, *Loc. cit.*, p. 206.

(5) Brönnum et Ellermann, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 44, et *Hospitalstidende*, 1905, n° 39.

(6) Hoffmann, *Dermat. Zeitschrift*, 1906, vol. **13**, fasc. VIII, p. 565.

(7) Babès et Panea, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 28, p. 865.

(8) Metchnikoff et Roux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1905, vol. **19**, page 673.

ablation. Nous reproduisons ici une photographie que nous devons à l'obligeance de M. Flexner, représentant des tréponèmes agglutinés dans des lésions cutanées chez un enfant atteint de syphilis héréditaire (fig. 19).

Quel peut être le mécanisme de cette agglutination? L'explication la plus plausible est celle de l'intervention

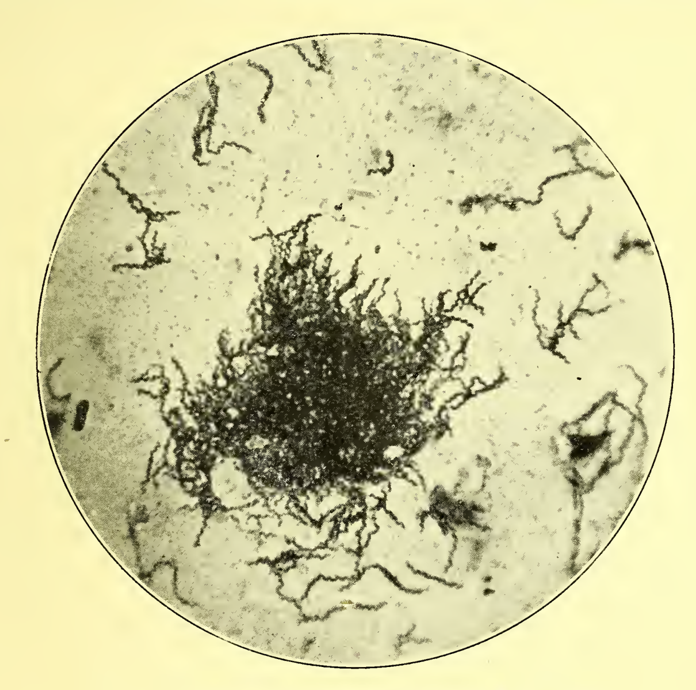


Fig. 19. — Tréponèmes agglutinés. (*D'après* Flexner.)

de certaines agglutinines spécifiques pouvant être contenues dans le sérum des sujets syphilitiques. Plusieurs auteurs ont essayé de vérifier cette hypothèse, mais sont arrivés à des conclusions contradictoires. Ainsi Hoffmann et Prowazek (1), qui ont étudié comparativement l'influence exercée sur le *Treponema pallidum* par le sérum humain normal et par le sérum de syphilitiques infectés depuis six à huit mois,

(1) Hoffmann, *Dermatolog. Zeitschr.*, 1906, vol. **13**, fasc. VIII, p. 565.

affirment que si cette dernière humeur ralentit et même arrête les mouvements du tréponème, elle ne fait qu'ébaucher son agglutination. De leur côté, Landsteiner et Mucha (1), qui se sont servis de l'ultra-microscope, n'ont observé aucune différence entre le sérum normal et le sérum spécifique tant au point de vue de l'immobilisation, qu'à celui de l'agglomération. Dans l'un et l'autre cas, les parasites se sont immobilisés plus vite que dans le suc d'où ils provenaient, mais ne se sont pas agglutinés.

Il en résulte que jusqu'à présent il a été impossible de découvrir des *agglutinines spécifiques* dans le sérum des malades atteints de syphilis. Cette constatation a conduit Landsteiner et Mucha à se demander si l'agglutination des tréponèmes qui s'opère au bout de deux heures dans le suc des lésions cutanées conservé *in vitro*, n'est pas due à des *agglutinines d'origine locale.* Il s'agirait d'une formation d'anticorps agglutinants au niveau même du processus spécifique, anticorps qui seraient élaborés par les cellules soumises à l'action des antigènes. Nous pensons qu'il n'est nullement nécessaire d'avoir recours à cette hypothèse pour expliquer le phénomène en question. Pour nous, le processus est dû plutôt à la tendance qu'ont les spirochètes à s'agglomérer spontanément chaque fois qu'ils sont retirés de l'organisme vivant. C'est là une propriété qui est commune à la plupart des spirilles pathogènes et sur laquelle ont insisté Cantacuzène, Levaditi, Manteufel (2) et d'autres. Il suffit, en effet, d'examiner le sang d'une poule infectée par le *Spirochæta gallinarum* pour constater la rapidité avec laquelle les parasites se disposent en amas, surtout lorsque l'examen est fait vers la fin de la maladie. La preuve qu'il s'agit bien dans ce cas d'une agglutination spontanée, c'est la facilité avec laquelle les spirochètes se désagglomèrent d'eux-mêmes, ce qui généralement ne se

(1) Landsteiner et Mucha, *Wien. klin. Woch.*, 1906, n° 45 ; *Centralbl. für Bakteriologie*, 1907, 1re partie, vol. **39**, nos 17-19.

(2) Manteufel, *Arb. aus dem Kaiserlich. Gesundtheitsamte*, 1908, vol. **27**, fasc. I, p. 172.

produit pas quand le phénomène est engendré par des agglutinines spécifiques.

Quoi qu'il en soit, cette agglutinabilité spontanée des tréponèmes rend difficile, sinon impossible, toute tentative de séro-diagnostic de la syphilis par le procédé des agglutinines (1).

### § 5. — Action des agents physiques et chimiques.

Landsteiner et Mucha (2) ont étudié l'action de la température sur les mouvements des tréponèmes; ils ont observé que, conservés à 37° entre lame et lamelle et à l'abri de l'air, ces parasites commencent par se mouvoir avec une rapidité plus grande qu'à la température ordinaire, mais leur mobilité cesse sensiblement plus vite. Le chauffage à 45° les immobilise, tandis que le froid (température de la glacière) paraît influencer favorablement cette mobilité. Cette constatation montre l'extrême fragilité du microbe de la syphilis, et concorde avec la faible résistance du virus spécifique démontrée par les expériences sur les animaux. Il est intéressant de rapprocher ces faits des observations de Roscher (3), qui remarqua la disparition du tréponème dans les chancres soumis au traitement par l'air chaud, et de celles de Metchnikoff et Roux, qui ont constaté que le chauffage à 51° détruit l'activité du virus. On a recherché également si le spirochète de Schaudinn est capable de traverser certains filtres en papier ou en porcelaine. D'après Siebert (4), les tréponèmes recueillis sur des papules syphilitiques et suspendus dans de

(1) Zabolotny (*Centralbl. für Bakteriolog.*, 1907, vol. **44**, fasc. VI, p. 532, et *Congrès d'Hygiène* de Berlin, septembre 1907) affirme avoir réalisé ce diagnostic en se servant de sérum de syphilitiques et en faisant agir ce sérum sur des tréponèmes contenus dans du suc de lésions spécifiques, recueilli en appliquant une ventouse de Bier sur ces lésions. Ces recherches demandent à être reprises.

(2) Landsteiner et Mucha, *Centralbl. für Bakteriolog.*, 1907, 1re partie, vol. **39**, nos 17-19.

(3) Roscher, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, nos 44-46.

(4) Siebert, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 34, p. 1091, et *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 41, p. 1642.

l'eau salée isotonique, traversent, il est vrai en petit nombre, des filtres en papier. Par contre, ils sont complètement arrêtés par les bougies en porcelaine, comme on peut s'en assurer en examinant non seulement le liquide filtré, mais aussi le résidu obtenu par la centrifugation de ce liquide. On peut rapprocher ce fait de l'infiltrabilité du virus syphilitique démontrée par Klingmüller et Baermann (*loc. cit.*) et par Metchnikoff et Roux.

Schaudinn (1) fut le premier à étudier l'influence des agents chimiques sur le microbe de la syphilis. Dans sa première note publiée avec Hoffmann, il insiste sur l'innocuité de l'eau salée isotonique, qui conserve au moins pendant six heures la mobilité des tréponèmes. Au contraire, la *glycérine* concentrée exerce sur eux une action nocive manifeste ; les microbes s'immobilisent au bout de cinq à dix minutes, gardent pendant une ou deux heures leur forme en tire-bouchon pour prendre peu après une disposition rectiligne. Plus tard, ils se contractent, deviennent fusiformes et finissent par s'arrondir ; on peut constater alors des formations granuleuses dérivées du tréponème, que Schaudinn rapproche des formes de repos décrites par lui chez les spirochètes de la fièvre récurrente.

Ces données semblent en contradiction avec les constatations de Metchnikoff et Roux d'après lesquelles le virus spécifique, mélangé avec de la glycérine, garde ses propriétés pathogènes pour le Chimpanzé. Ce n'est pourtant là qu'une contradiction apparente, car ces auteurs eurent soin d'inoculer le mélange immédiatement après sa préparation; il est probable que si le contact eût été prolongé, ils n'auraient pas obtenu les mêmes résultats.

Prowazek (2) fit agir sur des produits riches en tréponèmes,

(1) Schaudinn et Hoffmann, *Arbeit. aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1905, vol. **22**, fasc. II, p. 527.

(2) Prowazek, *Arbeit. aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1907, vol. **26**, fasc. I, p. 30.

le *taurocholate de soude* au dixième et vit que, contrairement à la plupart des autres bactéries, le parasite de la syphilis se dissout complètement sous l'influence de cette substance. On remarque d'abord la dissolution des composés lipoïdes du périplaste, suivie de celle du contenu plasmatique et du périplaste lui-même. Dans des expériences faites sur l'animal vivant, Prowazek a observé d'ailleurs que le virus syphilitique, mis en contact pendant une demi-heure avec la solution de taurocholate de soude, devient incapable de transmettre la maladie aux singes.

Quant à la *saponine*, qui semble exercer une influence toxique spécifique sur les protozoaires, elle fut expérimentée par Landsteiner et Mucha (*loc. cit.*) et par Prowazek (*loc.cit.*) ; son action délétère sur le parasite de la vérole paraît certaine.

# CHAPITRE IV

## CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE. NATURE DU TRÉPONÈME.

### § I. — Classification et nomenclature.

Malgré les nombreux efforts accomplis pour établir une classification définitive des spirochètes, nous ne possédons actuellement que des données provisoires à ce sujet. Ceci se comprend d'ailleurs, car on est en présence de microbes dont on ne connaît qu'imparfaitement la morphologie et les propriétés biologiques, la plupart d'entre eux n'ayant jamais été obtenus en culture pure.

En 1832, Ehrenberg (1) décrit deux genres de microbes spiralés : *Spirillum* et *Spirochæta*. Il définit le premier « *Animal e familia vibrioniorum, divisione spontanea imperfecta* (*et obliqua ?*) *in catenam tortuosam s. cochleam* RIGIDAM *et in cylindriformam extensam abiens* ». Il donne du second la description suivante : « *Animal e familia vibrioniorum, divisione spontanea imperfecta in catenam tortuosam s. cochleam filiformem* FLEXIBILEM *elongatum* ». D'après ces descriptions, la différence essentielle entre les deux genres consiste surtout dans la flexibilité du corps microbien. Cette première ébauche de classification fut mise au point par Cohn et surtout par Migula, qui dans son « *Système des bactéries* » (2), classa de la façon suivante les microorganismes ondulés :

Les *spirillacées*, parasites plus ou moins minces et ondulés, comportent quatre genres :

(1) Ehrenberg, *Abhandl. Akad. Wissensch.* Berlin, 1832, cité d'après Lœwenthal (*Biophisikalisch. Centralblatt.* vol. 1, p. 1).

(2) Migula, *System der Bakterien*, 1900, Iéna. Fischer, éditeur.

1° *Genre* Spirosoma, représenté par des microbes spiralés *immobiles* et *dépourvus de cils* ; exemple : *Spirosoma nasale Weibel.*

2° *Genre* Microspira *ou* Vibrio, représenté par des vibrions courts, incurvés, ayant aux extrémités, 1, 2 ou tout au plus 3 cils; exemple : *Vibrio cholerae.*

3° *Genre* Spirillum, représenté par des microorganismes disposés en spirale, hélicoïdes et pourvus d'un bouquet de cils à chaque bout ; exemple : *Spirillum terrigenum.*

4° *Genre* Spirochæta, représenté par des spirilles très longs, avec ondulations plus ou moins nombreuses et régulières, *dépourvus de cils.* Certains de ces spirochètes possèdent une membrane ondulante ressemblant à celle des trypanosomes; exemple : *Spirochæta plicatilis Ehrenberg.*

Au moment de la découverte du *Treponema pallidum*, lorsqu'il s'est agit de classer ce microbe dans une de ces catégories de spirillacées, on ne fut pas trop embarrassé ; ses caractères, bien mis en lumière par Schaudinn et Hoffmann, montraient qu'il avait des affinités avec les spirochètes, cela d'autant plus que, d'après les premières observations, ce parasite semblait posséder une membrane ondulante analogue à celle du *Spirochæta plicatilis.*

Mais dans la suite, de nouvelles recherches amenèrent Schaudinn à modifier son opinion (1). L'emploi de la méthode de Löffler lui permit tout d'abord de constater chez la plupart des spirochètes connus (*Spirochæta dentium*, *refringens*, spirilles des cancers ulcérés et diverses espèces de spirochètes pathogènes), un indice de membrane ondulante et l'*absence d'appendices ciliés.* Complétant ces données, il précisa la structure du *Spirochæta plicatilis*, ce représentant typique du genre *Spirochæta.* Il constata que l'appareil nucléaire du microbe est représenté par un filament chromatique, équivalent du noyau locomoteur des trypanosomes, tandis que le noyau végétatif est constitué par des chro-

(1) Schaudinn, *Deutsch. med. Woch.*, 1905, n° 42.

midies disposées le long de ce filament. Sa membrane ondulante est très nette et correspond en tous points à celle que Perrin (1) avait décrite chez le *Spirochæta Balbianii* (spirochète de l'huître) (2). Aucune des espèces de spirilles examinées à ce point de vue, n'était pourvue de cils.

Or, la même méthode appliquée à l'étude du *Treponema pallidum* montra à Schaudinn que la morphologie de ce microbe était toute différente de celle des spirilles que nous venons d'énumérer. En effet, non seulement ce tréponème est pour ainsi dire dépourvu d'une membrane ondulante pouvant être rapprochée de celle du *Spirochæta plicatilis*, mais de plus, il est pourvu de cils terminaux facilement décelables. Ce dernier caractère, de même que l'invariabilité de la disposition spiralée et la flexibilité du corps microbien, ont amené Schaudinn à donner une place à part au microbe de la syphilis et à créer pour lui un nouveau genre. Quelque temps auparavant Vuillemin (3), frappé de l'analogie entre la syphilis et la *maladie du coït* provoquée chez les chevaux par le trypanosome de la Dourine, et convaincu, d'autre part, de la nature protozoaire du tréponème, avait proposé de séparer ce microbe des autres spirillacées et de lui donner le nom de *Spironema pallidum.* C'est le même terme de *Spironema* que Schaudinn acepta à la suite de ce travail, pour étiqueter le nouveau genre auquel devait appartenir son microbe. Mais, comme il fut reconnu que bien longtemps auparavant, Klebs avait employé la même expression pour désigner une espèce de mollusque, Schaudinn (4) l'abandonna et le remplaça par le nom *Treponema* (5). Le microbe

(1) Perrin, *Proceed. of the Royal Society*, Londres, 1905, vol. **76**, série *B*, p. 368-375.

(2) Cette description correspond à celle que Bütschli avait formulée antérieurement à la suite de ses recherches sur le *Spirochæta plicatilis*, recherches que Schaudinn ignorait au moment où il publia son travail.

(3) Vuillemin, *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 1905, vol. **140**, juin.

(4) Schaudinn, *Deutsch. med. Woch.*, 1905, n° 43, p. 1728.

(5) En même temps, Stiles et Pfender (*Americ. med.*, 1905, n° 23) proposaient le nom de *Microspironema* (*Cf.* Lévy-Bing).

de la syphilis devint ainsi définitivement le *Treponema pallidum*.

Mais plus tard, la découverte de nombreux cils vibratils (Borrel, Zettnow) chez certaines espèces de spirochètes considérés jusque-là comme aciliés par Schaudinn lui-même, ainsi que l'existence de certains spirilles pourvus d'un cil à chacune des extrémités, modifia cette classification. On la remplaça par d'autres qui, tout en étant provisoires, tenaient compte de ces nouvelles constatations. Ainsi Levaditi (1) proposa de classer de la façon suivante les divers spirochètes ciliés :

| | |
|---|---|
| 1° *Spiroch. pourvus d'un seul cil terminal*........ | *Spiroch. refringens.*<br>— *de la balanite* (Levaditi, Hoffmann et Provazek).<br>— *de la fièvre récurrente* (Novy). |
| 2° *Spiroch. pourvus d'un cil à chacune des extrémités*.................................. | *Treponema pallidum* (Schaudinn). |
| 3° *Spiroch. pourvus de nombreux cils disséminés le long du corps*.............................. | *Spiroch. gallinarum* (Borrel).<br>— *de la Tick-fever* (Zettnow). |

Dans la suite, Swellengrebel (2), se basant également sur le nombre et la distribution des cils, proposa de ranger les *Spirochætacées* (spirilles flexibles) dans les trois genres suivants :

1er Genre : *Spirochæta-Ehrenberg.* — Cellules sans cils, avec appendice périplastique et structure alvéolaire. Types : *Spirochæta plicatilis* et *Spirochæta Balbianii* ;

2e Genre : *Treponema Schaudinni.* — Cellules avec un cil à une, quelquefois aux deux extrémités. Types : *Spirochæta buccalis*, *Spirochæta dentium*, *Treponema pallidum* ;

3e Genre : *Borrellia.* — Cellules avec cils péritriches. Type : *Spirochæta gallinarum.*

L'examen de tous les caractères morphologiques et bio-

(1) Levaditi, *Folia Hæmatologica*, 1906, vol. **3**, nos 9 et 10.

(2) Swellengrebel, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1907, vol. **62**, p. 213 ; *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, vol. **21**, n° 6, p. 448.

logiques des spirilles et des spirochètes nous conduit à proposer une classification de ces microorganismes sensiblement différente des précédentes, et qui nous paraît plus en rapport avec les données acquises actuellement. Dans cette classification, nous tenons compte non seulement du nombre et de la distribution des cils, mais aussi de l'invariabilité de la disposition spiralée du corps microbien. En voici les détails :

### I. — FAMILLE DES SPIRILLACÉES (Migula).

**I. — Sous-famille des Spirillacées** (Swellengrebel).

**Cellules non flexibles.**

A. — Genre Spirillum (définition de Migula).
B. — Genre Vibrio (définition de Migula).

**II. — Sous-famille des Spirochætacées.**

**Cellules en spirales flexibles, pourvues de gaine périplastique avec ou sans appendice ciliforme.**

A. — Genre Spirochæta.

**Spires non préétablies.** — Les microbes perdent leur disposition spiralée dès qu'ils sont au repos.

a) *Variété sans cils, avec membrane ondulante*........................ { *Spiroch. Balbianii.* — *plicatilis Ehrenberg.* — *anodontæ.*

b) *Variété avec cils, sans membrane ondulante*.......
- Un ou deux cils terminaux (Schaudinnia). { *Spiroch. buccalis.* — *balanitidis.* — *refringens.*
- Péritriches (Borrellia). { *Spiroch. gallinarum.* — *Duttoni.* — *Obermeyeri* (très probablement).

B. — Genre treponema.

**Spires préétablies, sans membrane ondulante visible.**

a) *Variété avec un cil à une seule extrémité*......... { Spiroch. dentium.

b) *Variété avec un cil à chacune des extrémités*....... { Treponema pallidum. Treponema framboesiæ (*nov. spec.*) (*Spirochæta pallidula s. pertenuis*, Castellani).

Cette classification, étant basée sur des observations relativement incomplètes, n'a pas la prétention d'être définitive, car de nouvelles découvertes pourront venir la modi-

fier. Elle s'appuie sur la notion de la nature bactérienne du *Treponema pallidum*.

## § 2. — Nature du Treponema pallidum.

Jusqu'à ces derniers temps, on n'hésitait pas à considérer les spirochètes comme des parasites appartenant aux bactériacées. Cette notion, partagée dès 1830 par Ehrenberg, fut soutenue depuis par Cohn, Koch, Metchnikoff et tout récemment encore par Thesing (1). Mais une découverte de Schaudinn (2), qui eut un grand retentissement, parut modifier complètement l'opinion courante. Ce savant étudia l'évolution d'un hémoparasite de la Chevêche, le *Leucocytozoon Ziemanni*, et trouva des faits qui semblaient plaider en faveur de l'existence d'une étroite affinité entre les spirochètes et les protozoaires flagellés. Dans le sang de la chevêche, le protozoaire en question ressemble au parasite du paludisme et montre des éléments mâles (*microgamétocytes*) et des éléments femelles (*macrogamètes*), lesquels vivent à l'intérieur des globules blancs. Si l'on suit son évolution chez le *Culex pipiens* (moustique qui transmet l'infection), on constate que le microgamétocyte donne, par division, des microgamètes ayant une structure analogue à celle des trypanosomes ; ces microgamètes fécondent les macrogamètes, et les ookynètes qui en résultent donnent des parasites flagellés extrêmement minces qui, à leur tour, se segmentent. A la suite d'une division longitudinale répétée, ces flagellés, au lieu de se séparer les uns des autres, restent réunis par leurs extrémités ; il en résulte la formation d'individus qui offrent une analogie frappante avec les spirochètes. Cette constatation, confirmée par les frères Sergent, fut consi-

(1) Thesing, *Sitzungsbericht der Gesellsch. naturforschender Freunde*, Steglitz, 1905, n° 8-9, p. 205.

(2) Schaudinn, *Arb. aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1904, vol. **20**, fasc. III, p. 387.

dérée par Schaudinn comme une preuve en faveur de la nature protozoaire des spirochètes en général et du *Tr. pallidum* en particulier. De plus, elle semblait être corroborée par l'existence d'une membrane ondulante chez certains de ces spirochètes.

Malheureusement, cette conception ne saurait être actuellement considérée comme définitivement établie. Beaucoup de chercheurs et non des moins compétents, mettent en doute cette prétendue parenté. D'ailleurs Schaudinn (1) lui-même, dans son dernier travail, se montre moins affirmatif à ce sujet. Voici comment il s'exprime : « L'organisme que j'ai appelé *Spirochæta Ziemanni* et que je comparais, avec les connaissances que j'avais alors, aux autres spirochètes, ne possède une forme spiralée que pendant une courte période de son cycle évolutif. Mes travaux comparatifs m'ont convaincu que cet organisme est *très éloigné des spirochètes typiques* (*Spirochæta plicatilis*, *Obermeyeri*), avec lesquels il n'a que des relations lointaines et seulement d'ordre philogénétique. De même que la forme de trypanosome, avec ses appareils nucléaires et locomoteurs, peut apparaître accidentellement dans l'évolution de certains hématozoaires, comme le souvenir d'un état antérieur, de même l'aspect spirillien peut alterner avec d'autres formes, dans le cycle évolutif de certains flagellés. »

Malgré ces restrictions, certains observateurs, en particulier Crzysztalowicz et Siedlecki (*loc. cit.*), s'obstinent à affirmer que le *Treponema pallidum* doit être classé parmi les protozoaires. Hoffmann (2) ne paraît pas avoir une opinion très tranchée à ce sujet, quoiqu'il se montre plutôt enclin à accepter l'hypothèse de Schaudinn. « Je pense, dit-il, que la flexibilité du corps spirillien et le mode de division plaident plutôt en faveur de l'opinion de Schaudinn; à cela

(1) Schaudinn, *Deutsch. med. Woch.*, 1905, n° 42.

(2) Hoffmann, *Rapport au Congrès des dermatologistes allemands tenu à Berne*, septembre 1906 (Berlin, Springer).

s'ajoute le fait que chez le *Spirochæta Balbianii* et le *Spirochæta buccalis*, il est possible de déceler une membrane ondulante. Enfin, l'existence de longues périodes d'accalmie dans la syphilis correspondrait très bien aux formes de repos dans le cycle évolutif du tréponème ». C'est sur des motifs analogues que Prowazek s'appuie pour soutenir d'une façon plus affirmative encore la nature protozoaire du spirochète de la syphilis.

Sans pouvoir résoudre définitivement ce problème, nous pensons que les arguments invoqués par les auteurs précédents sont loin d'être convaincants. Ni la division longitudinale, ni les détails de structure, ni les autres caractères biologiques décrits, ne sont suffisamment étudiés pour permettre de classer l'agent de la syphilis parmi les protistes. S'il est permis de juger par analogie, et si l'on se reporte aux données fournies par l'étude des gros spirochètes, on serait plutôt enclin à rattacher le tréponème aux bactériacées. De plus, peut-être pourrait-on envisager les parasites spirillés comme des êtres occupant une place intermédiaire entre le monde des protozoaires et celui des bactéries. Cette dernière conception, avancée par Caullery et Mesnil (1), et soutenue tout récemment encore par Dofflein (2), s'appuie à la fois sur les caractères morphologiques des spirochètes et sur leur biologie.

Nous venons de voir, en effet, que sans identifier les spirochètes aux flagellés, on doit toutefois reconnaître qu'il s'en rapprochent par certaines particularités de structure (forme rubanée, vestige de membrane ondulante, flagelle terminal), tout comme ils se rattachent au monde des bactéries par d'autres caractères (noyau diffus, cils péritriches, division transversale, etc.). D'autre part, des expériences récentes de Neufeld et Prowazek (3) et de Levaditi et

(1) Caullery et Mesnil, *Revue générale des Sciences*, 1906, p. 91.

(2) Dofflein, *Rapport au Congrès d'Hygiène* tenu à *Berlin*, 1907.

(3) Neufeld et Prowazek, *Arb. aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1907, vol. 25, p. 503.

Rosenbaum (1), ont montré qu'au point de vue de la sensibilité du protoplasma à l'égard de certains poisons hémolysants (*saponine*, *venin de cobra* et *cobralécithide*, *extrait d'organes autolysés*), les spirochètes se comportent comme les protozoaires flagellés, tout en différant des vibrions cholériques par exemple. Ces poisons hémolytiques immobilisent et détruisent à la fois les trypanosomes et les spirochètes (*Spirochæta gallinarum* et *Spir.* de la *Tick-fever*), tandis qu'ils se montrent inoffensifs vis-à-vis du vibrion de Koch, bactérie la plus rapprochée des spirilles. Autant de raisons pour admettre que les *spirochètes, empruntant des caractères aux deux règnes des protistes et des bactériacées, paraissent faire une transition entre les protozoaires et les schizomycètes* (2).

(1) Levaditi et Rosenbaum, *Bull. de la Société de Pathol. exotique*, 1908, vol. 1, n° 2; *Annales de l'Institut Pasteur*, 1908, vol. 22, p. 323.

(2) Borrel (*Bull. de la Société de Pathologie exotique*, 1908, vol. 1, n° 3) admet que « *les spirilles sont, dans le groupe des bactéries, les représentants des flagellés* »

# CHAPITRE V

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Ce chapitre est consacré au diagnostic différentiel entre le *Treponema pallidum* et les *spirochètes pathogènes*, les *spirochètes non pathogènes plus ou moins bien définis* et les *spirochètes saprophytes encore mal définis*. Nous ferons une étude comparée de chacune de ces catégories spirillaires.

A. **Spirochètes pathogènes**. — Il est inutile d'insister sur la différenciation entre le microbe de la syphilis et les divers spirochètes virulents. Ces derniers (*Spirochæta Obermeyeri*, *Spirochæta gallinarum*, *Spirochæta Duttoni*, etc., etc.) sont beaucoup plus volumineux que le *pallida* et ont une morphologie, des propriétés biologiques et des réactions colorantes qui rendent impossible toute confusion. Un seul parmi eux se rapproche du tréponème au point qu'il est extrêmement difficile de le différencier : c'est le *Spirochæta pallidula* de Castellani, agent pathogène de la Framboésie tropique ou Yaw.

Considérée comme identique à la vérole par Plehn (1) et Däubler (2), la Framboésie des pays tropicaux doit en être séparée, malgré la ressemblance entre les ulcérations pianiques et certaines lésions tertiaires précoces. Quoique ayant de nombreuses analogies avec la syphilis (Levaditi et Nattan-Larrier) (3), le Pian ne saurait être confondu avec

(1) Plehn, *Handbuch der Tropenkrank*, vol. **1**, p. 960.

(2) Daubler, *Grundzüge der Tropenhygiene*, 1900, p. 178.

(3) Levaditi et Nattan-Larrier, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1908, vol. **22**, fasc. III, p. 260.

elle, car les expériences de Charlouis (1) et surtout celles plus récentes de Neisser, Baermann et Halberstädter (2) ont démontré que les animaux guéris de cette affection ne sont pas immunisés contre le tréponème de Schaudinn. De plus,



Fig. 20. — Chancres pianiques du Chimpanzé. (*D'après* Levaditi et Nattan-Larrier.)

ces recherches, reprises plus tard par Halberstädter, ont prouvé que la Framboésie évolue chez l'Orang-outang et les singes inférieurs autrement que la syphilis (fig. 20). Peu après la découverte du *Treponema pallidum*, Castellani (3) observa dans les ulcérations cutanées du Yaw, plusieurs espèces de

(1) Charlouis, *Vierteljahreschrift für Dermatolog. und Syphilis*, 1888, vol. 8, p. 431.

(2) A. Neisser, Baermann et Halberstædter, *Münch. medizin. Woch.*, 1906, n° 28.

(3) Castellani, *Journal of Tropical Medizin*, vol. 8, n° 16, p. 253.

spirochètes, entre autres le *Spirochæta tenuis obtusa*, le *Spirochæta tenuis acuminata* et le *Spirochæta pertenuis* ou *pallidula*. Parmi ces parasites, seul le *pertenuis* se rencontre dans les lésions fermées, ce qui, d'après Castellani, est une preuve en faveur de son rôle pathogène. Comme ce microbe ressemble beaucoup à celui de la vérole, il y eut un moment où l'on se demanda s'il n'y avait pas eu confusion, et si les malades considérés par Castellani comme atteints du Pian, n'étaient pas simplement des syphilitiques (Hoffmann) (1). Castellani (2) lui-même reconnaît cette grande ressemblance entre son microbe et celui de Schaudinn, mais, dit-il, cela ne prouve guère l'identité entre les deux parasites, car le *pertenuis* peut posséder des propriétés pathogènes différentes de celles du *pallida* (tels le bacille tuberculeux et le bacille de la lèpre, telles aussi certaines espèces de trypanosomes).

Toutefois Schaudinn avait pu, sur des préparations envoyées par Castellani, révéler certaines dissemblances entre les deux microorganismes, et ces observations ont été récemment confirmées à Batavia par Prowazek (3). Voici, d'après ce dernier, les données qui permettent d'établir le diagnostic différentiel entre le tréponème et le *Sp. pallidula* :

1° Le spirochète de la Framboésie est légèrement plus épais que celui de la syphilis, comme on peut s'assurer en examinant les préparations colorées par le procédé de Löffler ;

2° Ses ondulations ne sont ni aussi serrées, ni aussi régulières ; à un certain nombre de spires profondes, succèdent des ondulations plus aplaties ;

3° Ses extrémités sont souvent entortillées en forme de boucles ou d'anses ;

4° Il ne possède pas des appendices ciliformes aussi constants que ceux du tréponème, ses extrémités étant le plus

(1) Hoffmann, *Berlin. dermatolog. Gesellsch.*, décembre 1905, *in Dermatol. Zeitschrift*, 1905, vol. **13**, fasc. III, p. 221.

(2) Castellani, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1906, n° 4, p. 132.

(3) Prowazek, *Arb. aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1907, vol. **26**, fasc. I, p. 23.

souvent arrondies. Parfois un seul pôle est pourvu d'un cil terminal (Voy. fig. 21, *k*, *l*).

Ce sont là des caractères, il est vrai, peu marqués, mais néanmoins suffisants pour distinguer le *Spirochæta pallidula* du tréponème de Schaudinn.

B. ***Spirochètes non pathogènes.*** — *Espèces déterminées.* Le *Spirochæta refringens* type, décrit par Schaudinn et Hoffmann (1), et qui existe dans les manifestations syphilitiques et dans les ulcérations non spécifiques les plus variées, diffère du tréponème par sa *forme*, sa *colorabilité* et les *caractères de ses mouvements.* Beaucoup plus épais et plus long que ce tréponème, le *refringens* est en général pourvu d'un nombre relativement petit d'ondulations lâches, aplaties, et moins régulières (Schaudinn et Hoffmann) (Voy. fig. 21, *a*). Le périplaste peut parfois simuler une membrane ondulante. Les extrémités de ce parasite ne sont pas effilées comme celles du tréponème et ne se continuent pas avec les cils terminaux décrits chez ce dernier par Schaudinn ; le *refringens* ne possède, en effet, qu'un cil unique, implanté latéralement sur une des extrémités arrondies (Levaditi). Coloré par le Giemsa, ce spirochète retient plus facilement la couleur que le *pallida* et se teint en bleu, tandis que ce dernier se colore en rouge. Examiné à l'état frais, il se montre plus réfringent que le tréponème. Quant à sa motilité, elle est sensiblement plus accentuée : les mouvements sont si rapides qu'il est souvent impossible de le suivre sous le microscope [culture en sac de collodion, Levaditi (2)].

Cette description correspond au spirochète réfringent type. Cependant, certains auteurs ont décrit des spirilles appartenant à la même espèce, mais qui se rapprochent sensiblement du tréponème. Aussi Lipschütz (3), qui affirme n'avoir trouvé ce microbe qu'à la surface des lésions ulcé-

(1) Schaudinn et Hoffmann, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 18.
(2) Levaditi, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, vol. **61**, p. 182.
(3) Lipschütz, *Deutsch. medizin. Woch.*, 1905, n° 46.

rées, le décrit sous deux aspects : *a*) des individus courts, pourvus de cinq à six ondulations aplaties, ayant une assez faible amplitude ; *b*) des spirochètes longs, ayant huit à dix ondulations sensiblement plus serrées que les précédentes. Malgré la ressemblance entre ces derniers microorganismes et le tréponème, ils peuvent néanmoins, d'après




Fig. 21. — Divers types de spirochètes pathogènes et saprophytes (*en partie d'après* Hoffmann, *Atlas der etiolog. und experim. Syphilisforschung*, 1908, Berlin, Springer, éditeur).

*a*, *Spir. refringens ; b*, *Spir. balanitidis ; c*, spir. des cancers ulcérés; *d*, *Spir. dentium ; e*, *Spir. buccalis ; f*, spir. de l'angine de Vincent; *g*, *h*, *m*, *Treponema pallidum ; i*, spir. de la gangrène nosocomiale ; *k*, *l*, *Sp. pallidula* du Pian.

Lipschütz, en être facilement distingués. De leur côté, Richards et Hunt (1) décrivent au moins cinq variétés de *Spirochæta refringens*, parmi lesquels on en trouve qui font transition entre ce parasite et le *pallida* ; leur opinion est partagée par Scholtz (2), dont les observations concernent les spirilles

(1) Richards et Hunt, *Lancet*, 1906, n° 4306, p. 667.
(2) Scholtz, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 37.

réfringents de la balanite et des ulcérations génitales. Ces faits semblent prouver l'existence de quelque parenté entre certains exemplaires du *refringens* et le tréponème de Schaudinn. De là à admettre que ce dernier peut, dans des conditions déterminées, se transformer en *Spirochæta refringens* ou inversement, il n'y a qu'un pas; il fut franchi par Bosc (1) qui prétend avoir découvert dans le foie et le poumon d'enfants hérédo-syphilitiques, à côté de tréponèmes typiques, des individus à contours peu précis, épaissis, avec des spires étalées et qui ressemblaient au réfringent. Ces observations et d'autres faites sur coupes à l'aide de la méthode à l'argent, ont conduit Bosc à admettre « que les tréponèmes peuvent subir des dégénérescences intra et extracellulaires, dont un des stades peut reproduire l'aspect du *refringens*. Sans mettre en discussion l'existence de ce dernier, il y a lieu de se demander si beaucoup des formes notées comme *Spirochæta refringens* dans les frottis, ne sont pas simplement des formes dégénérées du *Treponema pallidum* ».

Cette opinion n'est pas conforme aux faits bien observés ; elle implique chez le *pallida* des changements de forme qui contrastent avec la notion de l'invariabilité de ce parasite, établie par Schaudinn et ses successeurs. De plus, ayant cultivé en sacs de collodion le *Spirochæta refringens* et ayant suivi de près son évolution, Levaditi (*loc. cit.*) ne réussit jamais à constater des formes pouvant être confondues avec le tréponème de la syphilis. On doit donc rejeter l'hypothèse de Bosc et s'en tenir aux caractères différentiels que nous venons de décrire, tout en admettant que, parmi les spirochètes englobés dans la catégorie du *refringens*, il peut y avoir certains exemplaires qui se rapprochent plus ou moins du microbe de la syphilis; malgré cela, ils présentent toujours quelques signes qui permettent de les distinguer de ce dernier.

Le *Spirochæta dentium*, que l'on ne doit pas confondre avec

(1) Bosc, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, séance du 14 février 1906.

le *Spirochæta buccalis* (Cohn, 1875) (1) (Voy. fig. 21, *e*), est un spirille qui pullule habituellement dans les dents cariées et qui fut décrit par Koch en 1877 (2) et par Müller en 1892. Ce parasite est, de tous les autres spirochètes, celui qui se rapproche le plus du *Treponema pallidum*. Il en diffère cependant par les caractères suivants, précisés par Mühlens et Hartmann (*loc. cit.*) qui réussirent à le cultiver *in vitro* (fig. 21, *d*) :

« Les deux espèces diffèrent totalement l'une de l'autre par le rapport entre la longueur et la profondeur des ondulations et aussi par l'angle d'ouverture de ces ondulations.

| **Spir. dentium.** | **Treponema pallidum.** |
|---|---|
| *Longueur :* 4 à 10 μ. | *Longueur :* 10 à 20 μ. |
| *Épaisseur :* 2/3 μ au maximum. | *Épaisseur : généralement plus mince.* |
| *Longueur de l'ondulation :* 1,2 μ au maximum. | *Longueur de l'ondulation :* près de 1,2 μ. |
| *Profondeur de l'ondulation :* 2/3 μ au maximum. | *Profondeur de l'ondulation :* de 1 à 1,5 μ. |
| *Rapport entre la longueur et la profondeur :* $\frac{1}{0,5}$. | *Rapport entre la longueur et la profondeur :* $\frac{1}{1}$ à $\frac{1}{1,5}$. |

« Les deux espèces se rapprochent par leur finesse et leur faible indice de réfraction à l'état vivant, par la régularité de leurs courtes ondulations, par la fixité de leur forme, et par l'existence de prolongements ciliaires. »

Il en résulte que si le *Spir. dentium* et le *Treponema pallidum* se ressemblent par certains de leurs caractères, ils sont néanmoins assez faciles à différencier, si l'on tient compte *de la colorabilité plus intense du Sp. dentium* et surtout *de la faible amplitude de ses ondulations.*

C. ***Espèces indéterminées***. — A côté de ces espèces, on a décrit dans les processus les plus divers, une foule d'autres microorganismes spiralés qu'on a rapprochés du *Treponema pallidum* et qu'on a même confondus avec lui.

Ainsi Lœwenthal (3) trouve dans les *cancers ulcérés* de

(1) Cohn, *Beitr. zur Biolog.*, 1875, vol. 1, fasc. III, p. 199.

(2) Koch, *Beitr. zur Biolog.*, 1877, vol. 2, fasc. III, p. 421.

(3) Lœwenthal, *Berlin. klin. Woch.*, 1906, n° 10.

l'homme et du chien deux espèces de spirilles assez rapprochés du *pallida*, mais que l'on peut cependant facilement distinguer de ce dernier :

1° *Spirochæta microgirata*, dont la longueur varie de 2,5 à 6 μ et l'épaisseur de 1/4 à 1/2 μ. Il se colore en bleu pâle par le Giemsa et retient facilement le bleu de méthylène boraté ; il possède 4 à 12 ondulations serrées et abruptes, si serrées qu'après coloration par le Löffler, elles se touchent ;

2° *Spirochæta Lœwenthali* (*nov. spec.*), plus épais que le *pallida*, se colore en bleu par le Giemsa et présente des ondulations irrégulières. Aussi Lœwenthal n'hésite-t-il pas à le séparer nettement du précédent.

Au contraire, Kiolemenoglou et Cube (1), dont le travail, publié peu après la découverte de Schaudinn et Hoffmann, eut un grand retentissement, identifient le *Treponema pallidum* avec certains spirochètes décelés également dans des cancers ulcérés. Examinant le pus de la balanite simple et des abcès scrofulo-dermatiques, la sécrétion des papillomes, de même que le détritus de certaines néoplasies sphacélées, ces auteurs prétendent avoir découvert, en dehors du *Spirochæta refringens* type, certains spirochètes courts ou longs qu'ils identifient avec le microbe de la syphilis. Après avoir remarqué que ces espèces de spirochètes existent habituellement dans le pus et les sécrétions stagnantes, ils affirment « qu'on ne saurait actuellement rejeter l'hypothèse de la nature simplement saprophytique du *Spirochæta pallida* ». Les auteurs ont montré leurs préparations à Jesionek (2) et à Pielicke (3), qui furent convaincus et émirent la même opinion. Mais Hoffmann (4), qui eut l'occasion d'examiner les mêmes préparations, affirme que les spirochètes de Kiolemenoglou et Cube n'ont rien de commun avec le *pallida*, comme l'indiquent leurs

(1) Kiolemenoglou et Cube, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 27.

(2) Jesionek, in *Hoffmann*, *Berlin. dermatolog. Gesellsch.* Séance du 12 décembre 1905, *in Dermatolog. Zeitschrift*, 1905.

(3) Pielike, *Ibid.*

(4) Hoffmann, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 28, p. 811.

dimensions, la disposition de leurs tours de spires et leur colorabilité. Il a soumis la question à une étude suivie et, en collaboration avec Mulzer (1), a publié des faits qui ont résolu définitivement la question des spirochètes des cancers ulcérés. Mulzer décèle dans certaines néoplasies de l'utérus, des parasites spiralés assez rapprochés du tréponème; il les désigne sous le nom de «*pseudo-pallida* » et les identifie avec les spirilles découverts par Kiolemenoglou et Cube. Voici, d'après lui, les caractères qui permettent de différencier le microbe de la vérole, de ces espèces saprophytes :

1° Au point de vue morphologique: les spirochètes des cancers (Voy. fig. 21, *c*) se distinguent par leurs ondulations plus aplaties et irrégulières, constrastant avec les tours de spires serrés et en tire-bouchon du tréponème.

2° Au point de vue tinctorial: ces spirochètes saprophytes se colorent en bleu par le Giemsa. Ni le *pallida*, ni les *pseudo-pallida* ne retiennent le bleu de méthylène, mais si l'on emploie la fuchsine phéniquée pure et si l'on chauffe légèrement pendant une demi-minute, on constate que ces derniers apparaissent en rouge foncé, cependant que le microbe de la syphilis se teint en rose pâle. Rappelons que les conclusions de Mulzer concordent avec celles de Kraus et Prantschoff (2), qui admettent que, parmi les nombreux spirochètes trouvés dans le smegma normal (Kraus et Sternberg) (3), dans la balanite (Voy. fig. 21, *b*), les papillomes et les cancers ulcérés, ceux qui peuvent être rapprochés du *pallida* sont très rares et assez faciles à différencier de lui. En outre, ils ne pénètrent jamais dans la profondeur des lésions, comme le fait le *Treponema pallidum*.

Certains auteurs, entre autres Oppenheim et Sachs (4) et Sobernheim et Tomasczewski (5), ont insisté sur la pré-

(1) MULZER, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 36.

(2) KRAUS et PRANTSCHOFF, *Wien. klin. Woch.*, 1905, vol. **18**, n° 37.

(3) KRAUS et STERNBERG, *Wien. klin. Woch.*, 1905, p. 592.

(4) OPPENHEIM et SACHS, *Wien. klin. Woch.*, 1905, vol. **18**, n° 45.

(5) SOBERNHEIM et TOMASCZEWSKI, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 39.

sence, dans le pus de la balanite, de parasites spiralés offrant une certaine ressemblance avec le tréponème; il s'agit très probablement du *Spirochæta refringens* et de ses variétés, spirilles qui peuvent d'ailleurs exister dans le smegma préputial et clitoridien normal [*Cf.* Rôna (1), Csillag (2) et Berdal et Bataille (3)].

D'autres observateurs ont trouvé dans la *salive* des spirilles qui se rapprochent beaucoup, comme nombre et forme des ondulations, du microbe de Schaudinn; ces spirilles, vus par Lœwenthal (4), par Ganzer (5), et par Siebert (6) (localisation buccale de l'érythème exsudatif multiforme), paraissent avoir, comme le tréponème, les extrémités terminées en pointes. La question fut soumise à un examen plus approfondi par Bertarelli, Volpino et Bovero (7), qui ont découvert des parasites analogues dans l'expectoration d'un cardiaque et d'un individu atteint de bronchite. Ces auteurs ont établi que, malgré la ressemblance morphologique entre ces spirochètes et ceux de la syphilis, il est possible de les distinguer si l'on tient compte de leur affinité pour les couleurs. Cette affinité est, en effet, plus accentuée chez ces parasites, car si l'on colore à froid et pendant une heure avec une solution de bleu de méthylène, on constate que le *pallida* reste incolore, tandis que les *pseudo-pallida* de la salive fixent le bleu déjà au bout d'un quart d'heure.

En résumé, on a constaté dans les affections cutanées et muqueuses les plus diverses et surtout dans les processus nécrobiotiques, certaines espèces de spirochètes encore mal définies, qui offrent parfois des ressemblances étroites avec le tréponème. Mais, lorsqu'on a poussé l'analyse

(1) Rôna, *Archiv für Dermatol. und Syphilis*, 1903, vol. **67**, p. 259.
(2) Csillag, *Archiv. für Dermatol. und Syphilis*, vol. **46**, p. 150.
(3) Berdal et Bataille, *Médecine moderne*, 1891, p. 340.
(4) Lœwenthal, *Mediz. Klinik*, 1906, n° 11.
(5) Ganzer, *Berlin. tierärztl. Woch.*, 1905, n° 48, p. 808.
(6) Siebert, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 41.
(7) Bertarelli, Volpino et Bovero, *Centralbl. für Bakteriol.*, 1905, 1re partie, vol. **40**, fasc. I, p. 56.

plus loin et qu'on a examiné en détail tous les caractères *morphologiques* et *tinctoriaux* de ces spirochètes *pseudo-pallida*, on s'est aperçu qu'ils ne sauraient être confondus avec le vrai microbe de la vérole. On a donc commis une grave erreur lorsqu'on a voulu se servir de ces constatations pour mettre en doute la spécificité et le rôle étiologique du tréponème de Schaudinn. Nous pensons, en effet, que la découverte dans un processus infectieux autre que la syphilis, d'un spirochète impossible à distinguer du *pallida* par sa forme et sa colorabilité, seuls critériums dont on puisse disposer actuellement, n'autorise pas à mettre en doute cette spécificité. En ceci nous sommes d'accord avec Hoffmann (1), qui affirme que seule l'étude biologique, la culture et l'expérimentation sont capables d'établir des différences entre des microbes morphologiquement semblables ; c'est là aussi l'opinion de Metchnikoff et Roux (2), qui s'expriment de la façon suivante : « Si dans un cas en dehors de la syphilis, on trouve un jour un spirille ayant de 10 à 24 spires étroites, qui se colore en rose par le Giemsa et qui présente quelques autres caractères du *Treponema pallidum*, cela n'enlèvera nullement son importance étiologique à ce microbe de la vérole, mais prouvera seulement qu'il existe des spirilles divers, tous semblables par leur aspect microscopique, de même que les bacilles de la tuberculose et ceux de la lèpre, les vibrions du choléra et le vibrion de Gamaleïa se ressemblent étonnamment lorsqu'on les examine colorés au microscope ». Il est intéressant de remarquer combien exacte est cette opinion, qui s'est trouvée confirmée dans la suite par la découverte du *Spirochæta pertenuis* dans les lésions de la Framboésie. Cette maladie, comme nous l'avons déjà vu, quoique différente de la syphilis, est cependant provoquée par un spirochète dont la morphologie et

(1) Hoffmann, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 28.

(2) Metchnikoff et Roux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 4e mémoire, 1905, vol. **19**, p. 673.

la colorabilité ressemblent d'une façon frappante à celles du *Treponema pallidum.*

Ajoutons en terminant, que, pour un œil inexpérimenté, la confusion est possible entre le spirochète de la syphilis et les filaments de fibrine, les fibres élastiques, les fibrilles nerveuses, etc., etc. Il suffit d'en être prévenu et d'avoir examiné une seule fois des tréponèmes typiques, pour éviter ces erreurs.

# CHAPITRE VI

## DISTRIBUTION DES TRÉPONÈMES DANS L'ORGANISME. SYPHILIS ACQUISE.

Dans les chapitres qui terminent cette seconde partie, nous étudierons la distribution du *Treponema pallidum* dans les tissus et les humeurs chez l'homme et le singe syphilisé. Nous ne ferons cette étude que d'après les données fournies par l'examen des frottis, nous réservant de revenir, au cours de la troisième partie, sur les détails qui concernent les rapports histologiques entre ce microbe et les éléments cellulaires.

### § I. — Chancre.

Les travaux concernant la présence du tréponème dans le chancre syphilitique sont innombrables. Étant impossible de les citer tous, nous n'indiquerons que les principaux, en particulier ceux qui ont apporté les constatations les plus nombreuses et les mieux fondées.

On a décelé le microbe de la syphilis dans les accidents primitifs de l'homme et de la femme, et cette constatation fut faite, dès le début, dans les contrées les plus diverses, en Allemagne comme en France, en Angleterre comme en Amérique. On a retrouvé le spirochète dans les chancres typiques plus ou moins indurés, dans les syphilomes compliqués, comme le chancre mixte et le chancre gangreneux, dans les syphilomes génitaux et extra-génitaux, etc.

En ce qui concerne le *chancre typique*, Herxheimer et

Hübner (1) constatent la présence des parasites dans quatre cas; une seule fois l'examen fournit des résultats négatifs. Les auteurs ne se contentèrent pas d'examiner le pus chancreux, mais ils excisèrent aussi la lésion et firent des frottis avec sa face profonde. Carl Fränkel (2) rapporte six observations positives, Rille (3) quatre cas (chez l'homme et la femme), Rille et Vockerodt (4) quatre cas également positifs. Spitzer (5), de son côté, constate le parasite de Schaudinn dans six syphilomes primaires non compliqués, et ses résultats correspondent à ceux enregistrés par Doutrelepont (6), à la clinique de Bonn.

A Vienne, la question fut étudiée par Kraus et Prantschoff (7), dont les recherches concernent 37 cas d'accidents primitifs ; 32 fois le tréponème fut décelé à l'examen des frottis. Dans les cinq observations négatives, il s'agissait de lésions compliquées, purulentes ou gangreneuses, ou bien de chancres examinés trop longtemps après leur excision. Il semble, en effet, que, d'une part, la suppuration provoquée par des microbes secondaires (en particulier les anaérobies de la putréfaction), et, d'autre part, l'autolyse qui s'opère dans les tissus conservés *in vitro*, exercent une influence destructive sur ce microbe. L'étude histologique du chancre confirme d'ailleurs pleinement cette constatation.

Grouven et Fabry (8) n'eurent que quatre résultats positifs sur huit examens, mais parmi les quatre cas négatifs, il y en avait trois dont la nature spécifique était douteuse, car les accidents secondaires ont fait défaut. Nous ne

(1) Herxheimer et Huebner, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 26.

(2) Carl Fraenkel, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 24.

(3) Rille, *Münch. med. Woch.*, 1905, n° 29.

(4) Rille et Vockerodt, *Münch. med. Woch.*, 1905, n° 34.

(5) Spitzer, *Wiener klin. Woch.*, 1905, n° 31.

(6) Doutrelepont, *Niederrhein. Gesellschaft für Natur. u. Heilkunde zu Bonn*, 1905.

(7) Kraus et Prantschoff, *Wien. klin. Woch.*, 1905, n° 37.

(8) Grouven et Fabry, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 37.

ferons que citer les travaux de Jensen (1), de Flügel (2), de Berger (3) et de Scholtz (4), pour insister sur les recherches de Oppenheim et Sachs (5), de Roscher (6), de Mulzer (7) et de Sobernheim et Tomasczewski (8), recherches basées sur des examens beaucoup plus nombreux et démonstratifs.

Oppenheim et Sachs trouvent le tréponème 13 fois sur 17 et insistent sur la grande variation du nombre des parasites constatée d'un jour à l'autre. Sobernheim et Tomasczewski publient plus de 20 cas de chancres typiques génitaux contenant des parasites, mais la statistique la plus importante a été recueillie à la clinique de Lesser, par Roscher, qui, dans 32 observations de chancre, dont 28 concernaient des syphilomes génitaux, trouva 31 fois le spirochète. Dans le seul cas négatif de cet auteur, la ponction ganglionnaire révéla la présence du microbe. D'ailleurs, dans tous les examens où Roscher fit des constatations positives, l'apparition des accidents secondaires vint confirmer la nature spécifique des lésions. Ces résultats concordent pleinement avec ceux obtenus à la même clinique par Mulzer et qui ont été publiés antérieurement.

En France, la question fut examinée surtout par Queyrat et Joltrain (9) et par Thibierge, Ravaut et Le Sourd (10). Les premiers trouvent le tréponème dans 9 cas sur les 33 examinés. Quant à Thibierge et Ravaut, sur 19 accidents primaires (dont un du col de l'utérus), ils firent 17 constatations positives.

On voit, d'après ce qui précède, qu'on peut considérer comme

(1) Jensen, *Hospitalstid.*, 1905, n° 25.

(2) Fluegel, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 44.

(3) Berger, *Dermatolog. Zeitschrift*, 1906, vol. **13**, fasc. VI, p. 401.

(4) Scholtz, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 37.

(5) Oppenheim et Sachs, *Wien. klin. Woch.*, 1905, n° 45.

(6) Roscher, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, nos 44-46.

(7) Mulzer, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 36.

(8) Sobernheim et Tomasczewski, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 39.

(9) Queyrat et Joltrain, *Bull. de la Société. méd. des Hôp.*, séance du 23 juin 1905, vol. **22**, n° 22, p. 559.

(10) Thibierge, Ravaut et Le Sourd, *Bull. de la Société méd. des Hôpitaux*, 6 avril 1906.

presque constante la présence du *Treponema pallidum* dans les syphilomes primaires typiques de la sphère génitale. Aussi, en présence des données si précises et si probantes des auteurs cités, on ne peut expliquer les résultats contradictoires de Nicolas, Favre et André (1) et de Heller et Lydia Rabinowitch (2), que par une insuffisance de technique ou par une recherche moins méthodique.

Le microbe de la vérole a été retrouvé tout aussi fréquemment dans les lésions primaires situées loin de la sphère génitale. Ainsi Oppenheim et Sachs (*loc. cit.*) communiquent cinq cas de chancres extra-génitaux avec quatre résultats positifs. Les lésions intéressaient le rebord orbitaire, la mamelle droite et la lèvre supérieure. Rille et Wockerodt (*loc. cit.*) insistent également sur la présence du tréponème dans le suc d'un chancre labial, et il en est de même de Mulzer (*loc. cit.*) et de Roscher (*loc. cit.*). Grouven et Fabry (*loc. cit.*) le décèlent dans un syphilome situé à l'angle interne de l'œil, et Spitzer, ainsi que Flügel (*loc. cit.*) font la même constatation dans des chancres spécifiques de la langue et du menton [*Cf.* Hoffmann (3)]. Les observations de Doutrelepont (4), concernant la présence de tréponèmes dans trois cas de chancre de la lèvre, sont particulièrement intéressantes, car elles montrent les variations quantitatives de ces parasites examinés sur frottis. Ainsi, dans un cas, il y avait plus de trente individus par champ microscopique, tandis que dans les deux autres (accidents primitifs chez deux sœurs) ils étaient fort rares. Mentionnons le travail de Nicolas, Favre et André (*loc. cit.*), qui trouvent le tréponème dans le suc d'un chancre anal et celui de Berger (*loc. cit.*), qui se rapporte à l'existence du même parasite dans un chancre de la lèvre, avant l'apparition de toute manifes-

(1) Nicolas, Favre et André, *Lyon médical*, 1er octobre 1905.

(2) Heller et Lydia Rabinowitch, *Medizin. Klin.*, 1906, vol. 2, n° 28.

(3) Hoffmann, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 32.

(4) Doutrelepont, *Sitzungsberichte der Niederrhein. Gesell. f. Natur. und Heilkunde zu Bonn*, 1906.

tation secondaire. Rappelons également que, suivant Badin (1), le parasite de Schaudinn peut être constaté dans des accidents primaires de la main et des amygdales.

On a rencontré le tréponème pâle dans les chancres *mixtes* et les *syphilomes compliqués*. En ce qui concerne le chancre mixte, nous citerons les observations positives de Sobernheim et Tomasczewski (*loc. cit.*), de Grouven et Doutrelepont, de Mulzer (*loc. cit.*) et les constatations négatives beaucoup moins nombreuses de Grouven et Fabry (2). Dans tous ces cas, il s'agissait de lésions associées où il fut possible de retrouver, à côté du *Treponema pallidum*, le streptobacille de Ducrey. L'existence de cette association a permis à Thibierge, Ravaut et Le Sourd de conclure que « la bactériologie est venue confirmer la conception du chancre mixte que Rollet avait basée sur la clinique ».

Quant aux observations ayant trait à des *chancres gangreneux* contenant le plus souvent le microbe de la vérole, elles furent communiquées par Oppenheim et Sachs, par Spitzer, par Berger et par Launoy et Lœderich (3). Ces derniers examinèrent un syphilome du fourreau chez un malade infecté depuis un mois et présentant des manifestations secondaires. Le pus contenait de très nombreux tréponèmes pâles et en plus, de gros spirilles réfringents et des bacilles fusiformes. L'association fuso-spirillaire, analogue à celle que l'on a révélée dans l'angine de Vincent, avait provoqué une transformation gangreneuse de la lésion qui, en peu de temps, était devenue térébrante et phagédénique. *Le phagédénisme n'est donc que le résultat d'une infection secondaire par des anaérobies surajoutés.*

La recherche du tréponème dans les processus gangreneux et térébrants peut, lorsqu'elle donne des résultats positifs, faciliter beaucoup le diagnostic. C'est ce qui résulte

(1) Badin, *Recherches du* Treponema pallidum *dans les lésions superficielles de la syphilis*. Thèse de Bordeaux, 1906.

(2) Grouven et Fabry, *Deusch. med. Woch.*, 1905, n° 37.

(3) Launoy et Lœderich, *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1905, vol. 22, p. 601.

de l'observation de Berger (*loc. cit.*), qui eut l'occasion d'examiner un cas de phimosis avec œdème induré du prépuce, compliqué de gangrène. On hésitait entre cancer et syphilome phagédénique; l'examen, prouvant la présence du spirochète, trancha la question.

On peut donc conclure que, malgré les quelques résultats négatifs obtenus par les auteurs surtout au début, *le tréponème existe d'une façon pour ainsi dire constante dans le suc des chancres nettement spécifiques.* On aura d'autant plus de chances de recueillir des résultats positifs, qu'on aura recours aux procédés recommandés par Hoffmann et par Nicolas, Favre et André, et à la technique récemment préconisée par Zabolotny (1). Il s'agit de la recherche du parasite sur frottis non pas dans le pus chancreux, ni dans la croûte qui recouvre l'ulcération, mais dans la sérosité qui s'écoule après le raclage de la surface; ou bien encore, comme le recommande Zabolotny, on devra faire cette recherche dans le suc obtenu par l'application d'une ventouse de Bier sur la lésion. Nous reviendrons d'ailleurs en détail sur ces procédés aux chapitres consacrés à la technique.

### § 2. — Roséole.

Beaucoup plus délicate est la recherche du spirochète dans les macules de roséole ; aussi très nombreuses sont les observations négatives publiées à ce propos. Ainsi Oppenheim et Sachs (*loc. cit.*) sur 15 cas, n'eurent pas un seul résultat positif et il en est de même des constatations de Grouven et Fabry (*loc. cit.*) et de Doutrelepont (*loc. cit.*). De leur côté, Roscher, Mulzer et Lipschütz (2) ne parvinrent pas à déceler le parasite dans la roséole simple, la roséole ortiée et la roséole annulaire, malgré le grand soin qu'ils mirent à scarifier la lésion et à examiner soit le sang, soit la sérosité, ou même des

(1) Zabolotny, *Congrès d'Hygiène et de Démographie tenu à Berlin*, septembre 1907.

(2) Lipschütz, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 46.

fragments de tissus. L'âge de la roséole ne semble pas avoir une grande influence sur le résultat, car Scholtz (1), opérant sur deux malades atteints de macules toutes récentes, rechercha vainement le parasite de la vérole.

A notre connaissance, il n'existe dans la littérature que trois observations mentionnant la présence du spirochète dans la roséole. Dans celle de Spitzer (2), il s'agit d'un exanthème maculeux siégeant sur le tronc et s'étant manifesté quarante-six jours après le début du chancre ; le suc, coloré au Giemsa, contenait de rares spirochètes. Cette observation se rapproche de celle de Flexner (3), qui, dans un cas, trouva de très nombreux parasites au niveau des macules roséoliques. Plus originale, quoique moins démonstrative, est la constatation de Badin (4), qui examina le sang provenant d'une roséole datant de quinze jours, après l'avoir traité par la méthode de Nœggerath et Staehelin (5). Ce procédé, appliqué surtout à la recherche du tréponème dans la circulation générale (voir p. 250), consiste à mélanger le sang avec de l'acide acétique, à centrifuger et à faire l'examen microscopique du culot par le procédé de Giemsa. Badin affirme avoir décélé des spirochètes typiques dans le sang recueilli au niveau d'une plaque de roséole et traité d'après cette technique.

En somme, ces rares constatations positives nous permettent d'affirmer que le *Treponema pallidum* existe bien dans la roséole, mais la nature même de la lésion rend sa découverte très difficile. En effet, comme l'étude histologique nous le montrera plus loin, les altérations qui constituent l'érythème maculeux sont peu prononcées et les parasites fort rares. De plus, l'écoulement sanguin que l'on provoque

(1) Scholtz, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 37.

(2) Spitzer, *Wien. klin. Woch.*, 1905, n° 31.

(3) Flexner, *The Medical News*, décembre 1905.

(4) Badin, *Recherche du* Treponema pallidum *dans les lésions superficielles de la syphilis.* Thèse de Bordeaux, 1906.

(5) Nœggerath et Staehelin, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, vol. 52, n° 31, p. 1481.

inévitablement en recueillant le matériel, produit une dilution excessive du virus qui se perd dans une trop grande quantité de liquide.

### § 3. — Syphilides papuleuses, pustuleuses, plaques muqueuses, etc.

Le tréponème a été retrouvé dans l'exanthème papuleux, dans les papules ulcérées ou non, couvertes de squames ou de croûtes, quel qu'en soit le siège (Oppenheim et Sachs, Doutrelepont, Ehrmann et Lipschütz (1), Grouven et Fabry, Roscher, Spitzer, Kraus et Prantschoff, Flügel, Jadassohn, Thibierge, Ravaut et Le Sourd, Scholtz, etc.). Le pourcentage des résultats positifs est très grand. Ainsi, pour ne citer que les recherches de Roscher et de Kraus et Prantschoff, les premières concernent 34 constatations positives sur 40 cas, les secondes 18 sur 25; encore faut-il remarquer que parmi les cas négatifs de ces derniers auteurs, il en était où l'hémorragie fut trop abondante au niveau du raclage, et d'autres qui étaient en voie de guérison.

Toutes ces constatations ont été faites sur des produits prélevés en raclant plus ou moins profondément la surface des papules. Mais on trouva également le parasite dans le liquide obtenu par l'application de *vésicatoires* sur des lésions papuleuses, même non ulcérées. Ainsi Levaditi et Petresco (2), dans trois cas de syphilis secondaire, ont constaté que les tréponèmes se trouvent non seulement dans la phlyctène qui couvre la papule elle-même, mais aussi dans les vésicules que l'on provoque sur la peau en apparence saine, au voisinage immédiat des lésions. Ceci prouve que les tissus qui entourent ces syphilides, probablement le derme papillaire et ses vais-

(1) Ehrmann et Lipschütz, *Sitzungsbericht. der Wien. dermatol. Gesellsch. Arch. für Dermatolog.*, 1905, vol. **77**, p. 133.

(2) Levaditi et Petresco, *La Presse médic.*, 1905, n° 78, septembre; Levaditi et Sauvage, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1905, vol. **59**, p. 344; Levaditi, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, vol. **20**, p. 47.

seaux, peuvent contenir un certain nombre de spirochètes qui se laissent entraîner par le liquide d'exsudation. Toutefois le procédé du vésicatoire est impuissant à mettre en évidence les tréponèmes chez des syphilitiques n'ayant pas des lésions cutanées; d'ailleurs, même chez ceux qui présentent des syphilides de la peau, il faut, pour obtenir un résultat positif, que le vésicatoire soit appliqué tout près des papules. Rappelons que ces données ont été confirmées par Levaditi et Sauvage, en ce qui concerne les lésions cutanées de la syphilis héréditaire.

La présence du parasite a été constatée fréquemment dans *les plaques muqueuses* [Roscher (amygdales, piliers, langue, lèvre : 14 cas positifs sur 15), Grouven et Fabry, Heller et Rabinowitch, Thibierge, Ravaut et Le Sourd (8 fois sur 11), Nicolas, Favre et André (8 fois sur 14 : plaques muqueuses du gland, de la vulve, etc.), Doutrelepont, Sobernheim et Tomasczewski, etc., etc.]. C'est surtout au niveau des *papules humides hypertrophiques* situées au voisinage de l'anus et des organes génitaux, qu'on a décelé le plus fréquemment le tréponème. Sans insister sur les recherches de Lipschütz, d'Elehrmann, de Mulzer, et de Hoffmann, nous citerons la statistique de Roscher recueillie à la clinique de Lesser, et qui concerne 58 cas de papules humides de régions très diverses (organes génitaux, anus ombilic, orteils, poitrine, etc.) ; trois fois seulement le résultat fut négatif. L'abondance des parasites est si considérable, que dans certains cas l'examen du suc recueilli révèle la présence de véritables cultures de spirochètes.

En dehors des papules, des plaques muqueuses et des condylomes plats, on a retrouvé le tréponème dans les *pustules syphilitiques* (Doutrelepont, Lipschütz), les *syphilides varicéloïdes* (Lipschütz), les *papules ragadiformes* de la bouche (Flügel), et aussi dans certaines *lésions syphilitiques secondaires tardives*. Au sujet de ces dernières, Roscher communique l'observation d'un syphilitique infecté depuis

deux ans et demi et qui présentait une ulcération superficielle de la muqueuse buccale dans laquelle il fut possible de déceler quelques rares tréponèmes. Il publie également un cas positif de syphilides papuleuses en groupes chez un sujet infecté depuis deux ans et demi et porteur de manifestations faisant transition entre la syphilis secondaire et tertiaire.

Enfin, même dans les lésions spécifiques relativement rares, comme le *psoriasis*, l'*impetigo* et l'*onyxis syphilitique*, on a décelé le *Treponema pallidum*. Rille et Vockerodt (1), examinent la sérosité recueillie après le raclage d'un psoriasis palmaire chez un syphilitique dont l'infection datait de trois mois, et découvrent des *pallida* à l'exclusion de tout autre microorganisme étranger. De son côté, Doutrelepont (2) rapporte une observation analogue concernant un spécifique secondaire atteint de plaques muqueuses de la lèvre et de psoriasis palmaire. A ces deux faits positifs, s'ajoute la constatation négative de Lipschütz (3) dans un cas de psoriasis plantaire. Quant à l'*impetigo syphilitique* du cuir chevelu, il y a lieu de citer les six cas de Roscher (4), tous positifs. L'*onyxis* fut étudié à ce point de vue, par Roscher qui, chez une femme atteinte de vérole maligne datant d'un an et présentant des syphilides pustuleuses, une gomme du tibia et de l'onyxis, trouva des tréponèmes typiques dans le pus de la matrice de l'ongle.

En somme, dans presque toutes les manifestations cutanées et muqueuses de la syphilis secondaire on a retrouvé le spirochète de Schaudinn à l'état de pureté, ou associé à d'autres microorganismes d'infection secondaire. Plus la lésion est intense et riche en matière virulente, plus elle renferme de spirochètes ; c'est, en effet, au cours des

(1) Rille et Vockerodt, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 34.

(2) Doutrelepont, *Sitzungsberichte der Niederrhein. Gesellsch. f. Natur u. Heilkunde zu Bonn*, 1905.

(3) Lipschütz, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 46.

(4) Roscher, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 44-46.

deux premières périodes, où les manifestations atteignent leur plus grand degré de contagiosité, que l'on a décelé des tréponèmes le plus facilement et le plus abondamment. C'est là une preuve de plus en faveur du rôle pathogène du parasite de Schaudinn dans la syphilis.

## § 4. — Syphilides tertiaires. Gommes syphilitiques.

L'observation clinique et l'étude expérimentale montrent que, contrairement aux manifestations des périodes primaire et secondaire, les lésions du tertiarisme (ulcérations ou gommes) sont soit complètement dépourvues de virulence, soit douées d'un pouvoir infectieux atténué. Il en résulte que si le tréponème est réellement l'agent pathogène de la vérole et non pas un saprophyte banal, on doit le retrouver rarement et avec difficulté dans ces lésions de la période tertiaire. Or, les nombreuses recherches faites dans cette voie ont pleinement confirmé cette supposition. Dans la grande majorité des cas d'ulcères tertiaires et de gommes ouvertes ou fermées, examinés à tous les moments de l'évolution du tertiarisme, il fut impossible de déceler le microbe de Schaudinn et Hoffmann; telles sont, entre autres, les constatations négatives de Jacquet et Sevin (1), d'Oppenheim et Sachs, de Sobernheim et Tomasczewski, de Roscher, de Lipschütz, de Flügel, de Heller et Lydia Rabinowitch (2), de Jadassohn, etc., concernant des gommes typiques, des infiltrations gommeuses, des syphilides tubéreuses et des ulcères serpigineux. Spitzer (3) fut le premier qui réussit à mettre en évidence le tréponème dans deux cas de manifestations tertiaires. L'une des observations a trait à un syphilitique dont l'accident primaire était apparu huit ans auparavant, et qui présentait des infiltrations ulcérées du nez,

(1) Jacquet et Sevin, *Bull. de la Soc. médic. des Hôp.*, 25 mai 1905, p. 420
(2) Heller et Lydia Rabinowitch, *Medizin. Klinik.*, 1906, vol. **2**, n° 28.
(3) Spitzer, *Wien. klin. Woch.*, 1905, n° 31.

des oreilles et de la lèvre ; après de longues recherches, l'auteur décela quelques rares spirochètes dans le pus de ces ulcérations. La seconde concerne un cas de syphilis datant de douze ans et se manifestant par des gommes ulcérées du cuir chevelu ; dans l'une d'elles, Spitzer rencontra également quelques rares parasites. Dans la suite, Dudgeon (1) publia un cas de gomme de la joue encore non ulcérée et dont le pus contenait de nombreux tréponèmes. Mais c'est surtout aux recherches de Doutrelepont et Grouven (2), de Rille et Vockerodt (3) et de Tomasczewski (4) que l'on doit les renseignements les plus complets à ce sujet.

Les premiers trouvent le microbe de la vérole dans un cas d'infiltration serpigineuse de l'abdomen, dans une infiltration gommeuse cutanée et sous-cutanée de l'avant-bras, dans une gomme ulcérée du dos du nez et dans une *périostite syphilitique.* Les auteurs insistent sur l'extrême difficulté de la recherche du parasite dans ces lésions tertiaires et avouent avoir examiné un grand nombre de préparations et pendant des heures entières, avant d'avoir découvert un premier spirochète. Doutrelepont et Grouven attirent également l'attention sur l'existence d'une certaine variabilité dans la forme et l'aspect de ce parasite et sur sa présence beaucoup plus fréquente dans la paroi de la gomme que dans les parties nécrosées. Parmi les formes atypiques, il en est qui sont constituées par des chapelets de granulations et d'autres qui sont totalement déformées et qui se rapprochent beaucoup des spirochètes décrits par Bosc (5).

De leur côté, Rille et Vockerodt décèlent des tréponèmes dans un cas de *papules sèches de la lèvre* chez un ancien syphilitique. Citons enfin les cinq observations recueillies par

(1) Dudgeon, *Lancet*, 1906, n° 4306, p. 669.

(2) Doutrelepont et Grouven, *Niederrhein. Versaml. Dermatol. zu Dusseldorf*, avril 1906, et *Deutsch. mediz. Woch.*, 1906, n° 23.

(3) Rille et Vockerodt, *Münch. mediz. Woch.*, 1906, n° 34.

(4) Tomasczewski, *Münch. mediz. Woch.*, 1906, n° 27.

(5) Bosc, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1906, séance du 17 février, p. 338.

Tomasezewski, dont les recherches concernent dix sujets atteints de syphilis tertiaire; les cas positifs sont : trois *syphilides tubéro-serpigineuses* et *deux gommes* ou *infiltrations gommeuses*. De même que Doutrelepont et Grouven, Tomasczewski insiste sur la rareté des parasites, qu'il n'a pu découvrir qu'après six à dix heures d'examen. Ajoutons qu'il lui fut impossible de déceler d'autres formes parasitaires que celles spiralées typiques. A ces observations s'ajoute celle de Badin (*loc. cit.*) se rapportant à la présence de spirochètes pâles dans des ulcères tertiaires de la jambe, chez un syphilitique dont l'infection datait de deux ans.

Ces faits et d'autres que nous passons sous silence, joints à l'étude histologique des lésions tertiaires, prouvent bien le parallélisme entre la rareté du *Treponema pallidum* dans les syphilides tertiaires, et la rare virulence de ces lésions démontrée par la clinique et l'expérimentation.

## § 5. — Syphilis maligne et Rupia.

On a retrouvé parfois le tréponème pâle dans les formes ulcéreuses et graves de la syphilis. Buschke et Fischer (1) furent les premiers à examiner à ce point de vue, des cas de vérole maligne; quoique les lésions contenaient incontestablement du virus actif, comme l'a démontré l'expérimentation sur le singe, il leur fut impossible de découvrir des spirochètes sur frottis. Par contre, Doutrelepont (2) d'une part, Herxheimer et Cohn (3) d'autre part, enregistrèrent quelques résultats positifs dont voici les détails : Herxheimer et son collaborateur ont observé huit cas de syphilides malignes et y ont révélé cinq fois la présence de spirochètes typiques. La plupart de ces syphilides dataient de quelques

(1) Buschke et Fischer, *Berlin. klin. Woch.*, 1906, n° 13.

(2) Doutrelepont *Sitzungsberichte der Niederrhein. Gesellsch. f. Natur u. Heilkunde zu Bonn* 1905.

(3) Herxheimer et Cohn, *Verhandlungen der Deutsch. Dermatolog. Gesellschaft*, IX[e] Congrès tenu à Berne (Julius Springer, Berlin, 1907).

mois et avaient pris brusquement un caractère grave et ulcéreux; leur aspect pustuleux était des plus nets. Les auteurs ont remarqué que les lésions légèrement érodées étaient les plus riches en parasites; la rareté de ces parasites dans les manifestations très ulcérées, s'explique probablement par l'intervention des agents d'infection secondaire.

Rappelons que, d'après Doutrelepont (*loc. cit.*), le microbe de Schaudin n'existe, quoique rarement, dans le *Rupia* syphilitique.

## § 6. — Ganglions lymphatiques.

Dès le début des recherches concernant le rôle pathogène du *Treponema pallidum*, Schaudinn et Hoffmann (1) signalèrent sa présence dans les ganglions lymphatiques indurés correspondant au chancre ; ils publièrent huit observations de syphilis primaire ou secondaire dans lesquelles ils purent déceler des tréponèmes soit dans des frottis faits avec des ganglions extirpés (deux cas), soit dans le suc retiré par ponction (six cas). Ce fut là une des premières preuves du rôle étiologique de ce parasite.

Depuis, de nombreuses recherches furent faites dans cette voie et aboutirent à des résultats pour la plupart confirmatifs. Certains auteurs tentèrent vainement de découvrir le tréponème dans le suc des glandes lymphatiques, tels Herxheimer et Hübner (*loc. cit.*), Oppenheim et Sachs, Scholtz (2), etc.; par contre, les investigations de Sobernheim et Tomasczewski (3), de Rille (4), de Rille et Vockerodt, de Grouven et Fabry (5), de Fränkel (6), de Bertarelli et Volpino (7), furent couronnées de succès. Les statistiques les plus complètes ont été

(1) Schaudinn et Hoffmann, *Deustch. mediz. Woch.*, 1905, n° 18.

(2) Scholtz, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 37.

(3) Sobernheim et Tomasczewski, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 39.

(4) Rille, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 29.

(5) Grouven et Fabry, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 37.

(6) Fænkel, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 24.

(7) Bertarelli et Volpino, *Centralblatt für Bakteriolog.*, 1905, vol. 40, fasc. I, p. 56.

publiées par Bayet (1) et surtout par Roscher (*loc. cit.*). Le premier trouve le tréponème dans 9 ganglions hypertrophiés, le second pratique 38 ponctions ganglionnaires et obtient 30 résultats positifs. Parmi les glandes lymphatiques examinées par Roscher, le plus souvent il s'agissait de ganglions situés dans la région inguinale, mais trois observations portaient sur des adénites des régions sous-maxillaires et sous-mentales. Les chiffres publiés par Roscher sont ceux qui donnent le plus fort pourcentage. D'autres auteurs ont été, en effet, moins heureux que lui; ainsi Nicolas, Favre et André (*loc. cit.*) n'ont enregistré qu'un seul cas positif sur sept examinés, et Thibierge, Ravaut et Le Sourd (*loc. cit.*) ne retrouvent le spirochète que 3 fois sur 13. La plupart de ces constatations concernent des ganglions correspondant au chancre; cependant dans quelques cas, il est vrai très rares, il fut possible de trouver le tréponème dans des adénites spécifiques situées loin de l'accident primitif, ou bien ayant paru pendant la période secondaire, après la guérison complète du chancre. Nous citerons à ce sujet, les recherches de Lewandowsky (2) qui, à la clinique de Jadassohn, décela le microbe de Schaudinn dans un ganglion cubital induré chez un syphilitique en pleine période secondaire.

Il est donc certain, d'après ces études faites sur frottis, que le *Treponema pallidum* pénètre non seulement dans les lymphatiques correspondant au syphilome primaire, mais aussi dans les ganglions éloignés. Toutefois il semble assez difficile de l'y révéler constamment et cela pour plusieurs raisons : tout d'abord, comme l'a montré l'examen des coupes, les parasites sont répartis d'une façon inégale dans le tissu lymphoïde, de sorte que la ponction peut donner des résultats positifs ou négatifs suivant la région qu'elle intéresse. Ensuite, d'après les constatations de Roscher, l'hémorragie provoquée parfois

(1) Bayet, *Journal médical de Bruxelles*, 1905, p. 385, et *Bulletin de la Soc. royale des Sciences médicales de Bruxelles*, 1905, n° 25, p. 100.

(2) Lewandowsky, cité d'ap. Jadassohn, *Mediz. Klinik*, 1905, n° 52, p. 1342.

par la ponction, dilue le virus et rend ainsi sa recherche beaucoup plus aléatoire. Enfin, il faut tenir compte des infections secondaires qui, en déterminant la suppuration des ganglions, font disparaître les tréponèmes. En tout cas, cette inconstance relative du parasite, même dans les adénites primaires, rend impossible le diagnostic de la vérole à l'aide de la ponction ganglionnaire (Thibierge, Ravaut et Le Sourd).

Nous venons de voir qu'au début des recherches sur le rôle étiologique du tréponème, on avait considéré sa présence dans l'adénite spécifique comme une preuve décisive en faveur de son rôle pathogène. Sans nier la valeur démonstrative d'une telle preuve, nous pensons avec d'autres auteurs, qu'on en a beaucoup exagéré l'importance. En effet, si très souvent le tréponème fut décelé à l'exclusion de tout autre microorganisme dans le suc ganglionnaire, par contre Nicolas, Favre et André d'une part, Bertarelli et Volpino d'autre part, affirment l'avoir retrouvé associé à des bactéries diverses. D'ailleurs, on sait que beaucoup de microbes, même d'infection secondaire, ayant réussi à pulluler sur des surfaces ulcérées, peuvent envahir le système lymphatique. La présence du tréponème dans les ganglions doit donc être considérée comme une présomption en faveur de l'importance pathogénique du spirochète, car, comme nous le verrons plus loin, il a fallu d'autres preuves décisives pour entraîner la conviction.

## § 7. — Sang, liquide céphalo-rachidien, sperme, urine, etc.

A. *Sang*. — L'expérimentation a démontré que le sang des syphilitiques, incontestablement virulent à certaines époques de la maladie, ne l'est pas d'une façon absolument constante. Il en résulte que si le tréponème est bien l'agent provocateur de la vérole, il ne doit exister dans le torrent sanguin que d'une façon passagère et on doit l'y déceler avec une certaine

difficulté. Les nombreuses investigations faites dans cette voie ont pleinement confirmé cette supposition.

Dans la plupart des cas, la recherche du spirochète dans le sang des syphilitiques secondaires a abouti à des résultats négatifs, que le prélèvement ait été fait par simples piqûres du doigt, ou par ponctions intraveineuses; telles sont les observations communiquées par Spitzer (1), Roscher (2), Siebert (3), Radaeli (4), Oppenheim et Sachs (5), Herxheimer et Hübner (6), Nicolas, Favre et André (7), etc., etc. Parfois il fut possible de déceler le microbe de la vérole dans les gouttes de sang recueillies après le raclage des taches de roséole [Richards et Hunt (8), Bandi et Simonelli (9)], mais ces constatations ne sont nullement probantes. Les parasites ont pu, en effet, provenir des macules roséoliques elles-mêmes et non pas du torrent circulatoire. Il n'en est pas de même des observations faites par Nœggerath et Stæhelin (10), par Nattan-Larrier et Bergeron (11) et par quelques autres auteurs qui eurent le soin de prélever le sang directement dans la veine médiane, en dehors de toute lésion syphilitique cutanée.

Nœggerath et Stæhelin puisent aseptiquement une certaine quantité de sang chez deux sujets atteints de syphilis secondaire non traitée et le mélangent à 10 volumes d'une solution d'acide acétique à 1/3 p. 100 ; le liquide est centrifugé après la dissolution partielle des globules rouges, et le culot étalé sur lames; on colore avec la solution de

(1) Spitzer, *Wien. klin. Woch.*, 1905, n° 31.

(2) Roscher, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, nos 44-46.

(3) Siebert, *Gesell. f. Vaterland. Cultur.* Breslau, juin 1905, *Berl. klin. Woch.*, 1905, n° 34.

(4) Radaeli, *Giornal. italiano delle malatie veneree e della pelle*, 1906, fasc. II, p. 151.

(5) Oppenheim et Sachs, *Wien. klin. Woch.*, 1905, n° 45.

(6) Herxheimer et Huebner, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 26.

(7) Nicolas, Favre et André, *Lyon médical*, octobre 1905.

(8) Richards et Hunt, *Lancet*, sept. 1905, et mars 1906, p. 1650 et 667.

(9) Bandi et Simonelli, *Gazetta degli Osped.*, juillet 1905, n° 85.

(10) Nœggerath et Stæhelin, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 31.

(11) Nattan-Larrier et Bergeron, *La Presse médicale*, janvier 1906, p. 19.

Giemsa pendant plusieurs heures. Dans les deux cas les auteurs ont décelé des spirochètes typiques, tandis que des recherches de contrôle concernant des cas de cancer, de tuberculose, d'eczéma, de décubitus, etc., ont donné des résultats négatifs. Cette méthode, qui n'est autre que celle recommandée par Staubli (1) pour la recherche des embryons de trichine dans le sang, fut employée ensuite avec succès par Grouven et Fabry (2), par Flügel (3), etc.

De leur côté, Nattan-Larrier et Bergeron puisent dans la veine médiane 10 centimètres cubes de sang qu'ils répartissent dans deux flacons contenant 100 centimètres cubes d'eau distillée. Après l'hydro-hémolyse, on centrifuge, on étale le culot sur lame et on dessèche à 37°. Les auteurs colorent les préparations par le procédé à l'argent, en les traitant tout d'abord par une solution de nitrate d'argent à 0,3 p. 100 (vingt-quatre heures), puis en réduisant par le liquide de Van Ermenghem. Cette technique leur a permis de découvrir des spirochètes dans trois cas de syphilis secondaire avec éruption maculo-papuleuse.

D'autres constatations positives furent recueillies par Raubitschek (4), par Badin (5), et par Sobernheim et Tomasczewski (6), qui examinèrent le sang pris par piqûre du lobule de l'oreille. Au contraire, les recherches de Doutrelepont (7) et surtout celles de Ravaut et Ponselle (8), qui eurent le soin d'employer des procédés différents et de faire les examens à des époques très variées (avant, pendant ou après l'éruption secondaire, le jour ou la nuit, etc., etc.), n'aboutirent qu'à des résultats négatifs.

(1) Staubli, *Congress für innere Medizin*, Wiesbaden, 1905.

(2) Grouven et Fabry, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 37.

(3) Fluegel, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 44.

(4) Raubitscheck, *Wien. klin. Woch.*, 1905, n° 28.

(5) Badin, *Recherche du* Spirochæta pallida *dans les lésions superficielles de la syphilis*. Thèse de Bordeaux, 1906.

(6) Sobernheim et Tomasczewski, *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 39.

(7) Doutrelepont, *Sitzungsberichte der Niederrhein. Gesell. f. Natur. u. Heilkunde zu Bonn*, 1905.

(8) Ravaut et Ponselle, *Gazette des Hôpitaux*, juillet 1906, n° 86.

Nous devons donc conclure que, si le tréponème a pu être incontestablement découvert dans le torrent circulatoire, sa présence y est relativement rare et fort probablement passagère. D'ailleurs il est actuellement établi que, contrairement aux autres spirochètes pathogènes (*Spirillum gallinarum*, *Spirochæta Obermeyeri*, etc.), le *Treponema pallidum* n'offre pas de prédilection marquée pour le milieu hématique. *Hôte habituel de la peau, des muqueuses et de certains organes, le tréponème n'existe dans le sang que momentanément, lorsque, abandonnant son principal foyer de pullulation, il est entraîné ailleurs pour engendrer de nouvelles lésions.*

B. ***Liquide céphalo-rachidien.*** — Thibierge, Ravaut et Le Sourd (*loc. cit.*) firent le plus grand nombre de recherches concernant la présence du spirochète pâle dans le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques secondaires, des malades atteints de manifestations nerveuses spécifiques et des enfants hérédo-syphilitiques. Le culot obtenu par centrifugation ne montra jamais ce spirochète et ne fut jamais virulent pour le singe. Des observations négatives furent également publiées par Siebert et par Rosenberger (1). On ne possède actuellement qu'un seul fait positif cité par Neisser (2), enregistré par Dohi et Tanaka (3), et ayant trait à la présence de tréponèmes dans le liquide cérébro-spinal d'un individu qui présentait des syphilides papuleuses.

C. ***Sperme.*** — Il a été démontré par les expériences de Finger et Landsteiner, que le sperme des spécifiques secondaires peut parfois contenir du virus actif ; cependant il fut impossible, jusqu'à présent, d'y découvrir le tréponème de Schaudinn. En effet, ni les recherches de Thibierge, Ravaut et Le Sourd, ni celles de Bab (4) et de Radaeli ne furent positives. Il semble, au premier abord, qu'il y ait contradiction entre

(1) Rosenberger, *American Journal of Medical Sciences*, janvier 1906, vol. **131**, n° I, p. 143.

(2) A. Neisser, *Die experimentelle Syphilisforschung*, Berlin, Springer, 1906.

(3) Dohi et Tanaka, *Zeitschrift für Dermatologie*, 1905, vol. **5**, p. 12.

(4) Bab, *Centralblatt für Bakteriologie*, 1907, vol. **39**, n$^{os}$ 20-22, p. 636.

la virulence du sperme des syphilitiques, prouvée par l'expérimentation et rendue très probable par les études sur la transmission héréditaire de cette maladie, et l'absence de tréponèmes dans le liquide séminal examiné sur frottis. Toutefois, on peut admettre que l'extrême rareté des parasites rend leur découverte difficile, ou bien que leur existence intracellulaire ne permet pas de les déceler avec les moyens dont on dispose actuellement. Quoi qu'il en soit, de nouveaux travaux sont nécessaires pour élucider cette question.

D. **Urine.** — Le tréponème fut décelé dans le sédiment obtenu par la centrifugation de l'urine chez quelques rares syphilitiques secondaires, pour la plupart atteints de lésions rénales avec albuminurie. Telles sont les observations publiées par Hirschberg (1), Mac Lennan (2) et par Dreyer et Tœpel (3). Ces derniers ont découvert le parasite dans l'urine, riche en albumine, d'un syphilitique dont l'infection datait de cinq mois. Il semble, d'après ces quelques constatations positives, que la pénétration du parasite dans la sécrétion urinaire soit facilitée par l'existence de lésions spécifiques du rein, intéressant surtout le système épithélial. En tout cas nous pensons qu'il faut, dans ces recherches, procéder avec beaucoup de prudence, car la confusion est possible entre le *Treponema pallidum* et d'autres spirochètes saprophytes des muqueuses génitales, tel le *Spirochæta refringens*, cela d'autant plus qu'il s'agit de l'urine, c'est-à-dire d'un milieu dans lequel ces microorganismes délicats peuvent se déformer facilement.

## § 8. — Organes.

On possède quelques rares observations de nécropsies de syphilitiques ayant succombé en pleine évolution de la maladie ; jamais sur *les frottis* d'organes prélevés dans

(1) Hirschberg, *Journal of the American Medic. Assoc.*, octobre 1905.
(2) Mac Lennan, *British medic. Journal*, mai 1906.
(3) Dreyer et Tœpel, *Dermatolog. Centralblatt*, 1906, vol. 9, n° 6, p. 172.

ces cas, on n'a réussi à découvrir le tréponème pâle. Tels sont les faits publiés, entre autres, par Buschke et Fischer (1) et ceux que nous avons pu recueillir nous-mêmes. La seule constatation positive faite sur le *vivant*, est rapportée par Schaudinn (*loc. cit.*) dans un de ses premiers mémoires concernant le rôle étiologique du tréponème. Ce savant a décelé le spirochète dans des frottis faits avec le suc obtenu par la ponction de la rate, chez un spécifique secondaire. Ces données se trouvent complétées par celles qui découlent de l'étude histologique des lésions syphilitiques des organes ; nous y reviendrons plus loin.

(1) Buschke et Fischer, *Berlin. klin. Woch.*, 1906, n° 13.

# CHAPITRE VII

## DISTRIBUTION DES TRÉPONÈMES DANS LA SYPHILIS HÉRÉDITAIRE

La découverte du tréponème dans les organes et les humeurs des enfants hérédo-syphilitiques fut une des meilleures preuves en faveur de son rôle étiologique. En effet, jusqu'alors on avait dépisté ce microorganisme dans le syphilome primaire et dans les ganglions de la syphilis acquise ou expérimentale, c'est-à-dire dans des conditions qui n'excluaient nullement la possibilité d'une infection secondaire surajoutée. Cette objection fut définitivement écartée lorsqu'on prouva l'existence du spirochète dans l'intimité des organes ou dans certaines lésions cutanées de fœtus dont l'appareil respiratoire et digestif n'avaient jamais fonctionné, et qui étaient, par conséquent, à l'abri de toute contamination.

Buschke et Fischer (1) furent les premiers à constater le parasite dans le foie et la rate d'un nouveau-né hérédo-syphilitique âgé de dix semaines et dont la nécropsie fut pratiquée trente-six heures après la mort. L'enfant présentait de l'œdème pulmonaire, une induration de la rate, des lésions hémorragiques du rein et un *foie silex*. Malgré le grand intérêt de cette constatation, les auteurs se montrèrent très réservés dans leurs conclusions, et cela pour plusieurs raisons : d'abord il s'agissait de constatations faites sur le cadavre, c'est-à-dire dans des circonstances où l'on pouvait craindre l'existence de microorganismes saprophytes provenant de l'intestin. En outre, l'enfant offrait des manifestations

(1) Buschke et Fischer, *Medizin. Klin.*, 1905, n° 24, et *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 20.

spécifiques ouvertes intéressant les organes génitaux, manifestations qui pouvaient être une porte d'entrée pour des germes spirillés venant du dehors et n'ayant aucun rapport avec l'infection syphilitique. Buschke et Fischer, tenant compte de ces objections, se contentèrent d'enregistrer le fait, sans l'interpréter.

Presqu'en même temps que ces auteurs et indépendamment d'eux, Levaditi (1) établit la présence du spirochète dans les vésicules de *pemphigus* hérédo-syphilitique, chez un nouveau-né issu d'un père atteint de spécificité. Certaines de ces vésicules, encore intactes, contenaient des quantités assez considérables de tréponèmes disposés en *amas*. Chez un second enfant, né de mère syphilitique et âgé de deux mois, Levaditi découvrit dans le foie, la rate et le poumon, ainsi que dans une papule située sur le thorax, des spirochètes caractérisés par leur faible colorabilité et par l'amplitude de leurs tours de spires. De ces observations, l'auteur déduisit les conclusions suivantes : La présence du *Spirochæta pallida* dans les lésions cutanées de la syphilis congénitale n'est pas due à une infection secondaire, puisque des papules prises au début de leur développement et des bulles de pemphigus, encore non ouvertes, peuvent contenir ce parasite. D'un autre côté, ces constatations faites presque en même temps que celles de Buschke et Fischer, prouvent que la syphilis congénitale est bien une affection due à la pénétration du microbe de Schaudinn dans les organes profondes. L'hérédo-syphilis apparaît ainsi comme une *spirillose du nouveau-né* offrant plus d'un point commun avec les lésions des spirilloses de l'homme et des animaux (fièvre récurrente, spirillose des oies, spirillose des poules, etc.).

Depuis la publication de ces premières constatations, de nombreux faits vinrent les confirmer ; nous les résumerons dans ce qui suit, et nous suivrons le parasite dans sa voie de

(1) Levaditi, *Acad. de Médecine*, séance du 16 mai 1905 ; *La Presse médicale*, 17 mai 1905, p. 317 ; *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1905, vol. 58, p. 845 ; *La Presse médicale*, mai 1905, n° 43, p. 337.

migration de la mère au fœtus, en l'étudiant au point de vue de sa distribution et toujours par le procédé des frottis.

Dans le *placenta*, le parasite n'a été décelé que très rarement et cela malgré de très nombreuses investigations. Doutrelepont (1) est le seul à communiquer une observation positive concernant la présence des tréponèmes dans les frottis faits avec le délivre d'un hérédo-syphilitique dont le cordon montrait des altérations spécifiques. L'étude histologique de ce délivre dans ses rapports avec les spirochètes, montre, comme nous le verrons plus loin, que ces parasites peuvent exister dans les villosités plus souvent que ne le révèle l'examen des frottis. Leur prétendue rareté n'est donc qu'apparente et s'explique facilement, si l'on tient compte de l'extrême richesse du placenta en liquide sanguin, liquide qui dilue forcément le virus. Rappelons qu'on a réussi également à déceler le microorganisme de Schaudinn dans le *liquide amniotique* ; c'est ce qui résulte de l'observation publiée par Buschke et Fischer (2).

Le tréponème existe dans le *sang* des syphilitiques héréditaires, quoique moins fréquemment et moins abondamment que dans l'intimité des organes. Buschke et Fischer (3) ayant examiné le sang prélevé pendant la vie de l'enfant dont nous avons cité l'observation, y décelèrent des spirochètes typiques, et cette constatation faite quelque temps après la publication de leur premier travail, les amena à exclure la possibilité d'une infection secondaire *post mortem*. De leur côté, Babès et Pánea (4) recueillent une observation analogue se rapportant à la présence du microbe de la vérole dans le sang du cœur d'un hérédo-syphilitique ayant succombé quelques minutes après la naissance et ces faits concordent avec ceux publiés par Sauza et Pereira (5) et par Jadassohn (*loc. cit*).

(1) Doutrelepont, *Sitzungsbericht. der Niederrhein. Gesellsch. zu Bonn*, 1905.
(2) Buschke et Fischer, *Arch. f. Dermatolog. und Syphilis*, 1906, vol. **82**, p. 63.
(3) Buschke et Fischer, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 21.
(4) Babès et Panea, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 28.
(5) Souza et Pereira, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 44.

Le cas rapporté par Ravaut et Ponselle (1) est plus intéressant et mérite d'être rappelé en détail. Les auteurs examinent le sang puisé à la pulpe de l'orteil chez un enfant atteint de syphilides papuleuses et de pemphigus. Ce sang, recueilli la veille de la mort, sert à faire des frottis et, de plus, est soumis à une technique spéciale basée sur l'emploi du nitrate d'argent : on dilue 30 gouttes de sang dans 30 centimètres cubes d'eau distillée et, après l'hémolyse, on recueille le caillot que l'on traite comme un tissu ordinaire. Sur les frottis colorés au Giemsa et sur les coupes du caillot, Ravaut et Ponselle ont découvert un grand nombre de spirochètes, isolés, accolés deux à deux ou même disposés en amas. Ni macroscopiquement, ni à l'examen microscopique la peau, examinée au point où fut pratiquée la piqûre, ne présentait des lésions pouvant contenir des tréponèmes; les microorganismes spiralés provenaient donc bien de la circulation générale.

Les tréponèmes semblent pulluler parfois dans le torrent circulatoire des hérédo-syphilitiques à un moment où le revêtement cutané ne présente encore aucune manifestation spécifique; c'est ce qui résulte d'une observation publiée par Buschke et Fischer (*loc. cit.*) qui, ayant examiné le sang d'un rejeton dont la peau était intacte et les organes incontestablement altérés, y décelèrent un assez grand nombre de parasites. Ajoutons que l'emploi de l'ultra-microscope, comme l'ont prouvé Hoffmann et Beer (2), facilite sensiblement la découverte des tréponèmes dans le sang des spécifiques héréditaires.

Il est donc certain que le microbe de la vérole envahit la circulation générale des hérédo-syphilitiques beaucoup plus fréquemment que chez l'adulte; ceci se comprend d'ailleurs fort bien, si l'on tient compte et de la voie de pénétration du virus et de la faible résistance des rejetons

(1) Ravaut et Ponselle, *Gazette des Hôpitaux*, juillet 1906, n° 86, p. 1021.
(2) Hoffmann et Beer, *Berlin. klin. Woch.*, 1907, n° 12.

incomplètement développés. Toutefois, les faits que nous venons d'exposer, de même que les recherches sur coupes, montrent que le spirochète de Schaudinn ne saurait être identifié avec les spirilles de la fièvre récurrente et des autres spirilloses animales, au point de vue de sa prédilection pour le milieu hématique. On constate souvent, en effet, que le foie ou d'autres organes sont farcis de tréponèmes, cependant que le sang en est complètement dépourvu, ou n'en renferme que très peu. D'ailleurs, même dans les cas où à la nécropsie on a décelé de nombreux spirochètes dans le sang du cœur, il n'est nullement prouvé qu'il en ait été de même pendant la vie. Nous en avons la preuve dans l'observation publiée par Levaditi et Sauvage (1), dans laquelle l'examen du liquide hématique, fait chez l'enfant vivant, donna un résultat négatif, cependant qu'à la nécropsie on découvrit d'assez nombreux tréponèmes dans le sang du cœur. « Les spirochètes, absents dans le sang de la circulation générale pendant la vie, peuvent donc apparaître dans le milieu hématique vers la fin de l'évolution de la maladie » (Levaditi) (2).

La présence du tréponème dans les frottis d'*organes d'hérédo-syphilitiques* fut constatée par presque tous les chercheurs, qui, après Buschke, Fischer et Levaditi, reprirent l'étude de cette question. La plupart des tissus, et en particulier ceux que la clinique et l'anatomie pathologique nous révèlent comme le plus profondément touchés par le processus spécifique, contiennent des quantités variables de spirochètes. Ainsi, on a décelé ces parasites dans *le foie* [Buschke et Fischer (3), Siebert (4), Doutrelepont (5), Babès et Panea (6),

(1) Levaditi et Sauvage, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1905, vol **59**, p. 344.

(2) Levaditi, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1906, vol. **20**, p. 50.

(3) Buschke et Fischer, *Berlin. klin. Woch.*, 1906, n° 13.

(4) Siebert, *Schlessiche Gesell.*, Breslau, juin 1905.

(5) Doutrelepont, *Niederrhein. Gesell.*, Bonn, 1907.

(6) Babès et Panea, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 28.

Bodin (1) Reischhauer (2)]; *la rate* et les *capsules surrénales* (Babès et Panea, *loc. cit.*) ; *les ganglions inguinaux* (Hoffmann) (3); *les ganglions mésentériques* (Siebert); *le poumon* (Paschen, Reischhauer, Doutrelepont) ; la *moelle* [*osseue* (Levaditi et Sauvage). Au contraire, on les a retrouvés plus rarement dans *le rein*, le *thymus* et les *gommes hépatiques* (Hoffmann).

On a examiné également la *sécrétion conjonctivale*, le *pus du coryza*, de même que le *liquide céphalo-rachidien* et on y a découvert parfois des tréponèmes, mais en quantité assez minime. D'après une observation de Babès et Panea, la sécrétion recueillie dans le sac conjonctival d'un enfant atteint de conjonctivite spécifique, contenait quelques parasites. D'autre part, Babès et Panea, ainsi que Schriede (4) citent la présence du microbe de la vérole dans le *liquide céphalo-rachidien* d'enfants mort-nés ou de nouveau-nés issus de parents infectés. Quant à l'*urine*, elle peut renfermer parfois des tréponèmes même chez des rejetons ne présentant aucune lésion spécifique du rein ou de la vessie. Buschke et Fischer (5) ont réussi, en effet, à découvrir le microorganisme de Schaudinn dans l'urine puisée directement dans la vessie d'un syphilitique héréditaire, urine préalablement soumise à la centrifugation.

Mais c'est surtout dans les *manifestations cutanées* de l'hérédo-syphilis qu'on a rencontré le plus fréquemment le tréponème. Le caractère de ces lésions importe peu, car le pus des *phlyctènes pemphigoïdes*, de même que le suc obtenu par le raclage des *papules de la peau*, se sont montrés riches en microbes spiralés ; d'ailleurs, on les a décelés non seulement dans les manifestations cutanées ouvertes, mais aussi dans les bulles de *pemphigus* complètement fermées et par conséquent non infectées secondairement. Ajoutons que le parasite de Schau-

(1) Bodin, *La Presse méd.*, 1905, n° 57, p. 453.

(2) Reischhauer, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 34.

(3) Hoffmann, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 32.

(4) Schriede, *Vorträge Aerztliche Verein*, Marbourg, juillet 1905.

(5) Buschke et Fischer, *Archiv f. Dermatolog. u. Syphilis*, 1906, vol. **82**, p. 521.

dinn fut rencontré par Vernicke (1) dans les *fissures labiales* et *péribuccales*, si fréquentes chez les syphilitiques héréditaires et si dangereuses pour les nourrices. Rappelons également que, de même que chez l'adulte, les tréponèmes passent chez les hérédo-syphilitiques dans la phlyctène obtenue en appliquant un vésicatoire sur la peau des rejetons spécifiques. L'un de nous, en collaboration avec Sauvage, a pu s'en assurer et même préciser les conditions dans lesquelles s'opère la migration des parasites. Ces données ont été confirmées par Buschke et Fischer.

Toutes ces constatations concernant la présence du tréponème dans les organes et les humeurs des hérédo-syphilitiques, furent recueillies chez des enfants ayant survécu quelque temps après leur naissance, ou qui ont succombé sitôt après, par conséquent dans des conditions qui n'excluent pas la possibilité d'une infection secondaire. Beaucoup plus probantes au point de vue du rôle étiologique du spirochète, sont les observations concernant les *fœtus macérés*. En effet, Brönnum et Ellermann (2), de même que Reischhauer (3) et Grouven et Fabry (4), ont réussi à déceler des tréponèmes typiques dans l'intimité des organes de fœtus dont les tissus étaient profondément altérés par la macération. L'observation de Brönnum et Ellermann est, à ce point de vue, des plus intéressantes : une femme, en pleine éruption secondaire, accouche au sixième mois de sa grossesse, d'un enfant mort et macéré. Le foie présentait des lésions typiques de cirrhose et nul organe n'était exempt de macération. Ni le foie et les capsules surrénales, ni le placenta ne contenaient des spirochètes; par contre, ces parasites étaient assez nombreux dans la rate. Leur absence dans le tissu hépatique suggéra d'ailleurs à Brönnum l'idée que peut-être la cirrhose était

(1) Vernicke et Elizalde, *Seman. med.*, Buenos-Ayres, août 1905.
(2) Broennum et Ellermann, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 44.
(3) Reischhauer, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 34.
(4) Grouven et Fabry, *Deutsch. med. Woch.*, 1905, n° 47.

due non pas à l'action du microbe, mais à ses produits de sécrétion. Il est à remarquer que la présence du tréponème chez les macérés est loin d'être constante. C'est ce que prouvent du moins les observations de Bodin, de Thibierge, Ravaut et Le Sourd (1) et de Doutrelepont (*loc. cit.*), qui ont recherché vainement le spirochète dans le foie et la rate de fœtus macérés spécifiques. L'inoculation de ces organes au singe est restée d'ailleurs sans résultat.

Les constatations faites sur des frottis, quoique moins complètes et moins précises que celles fournies par les études histologiques dont nous parlerons plus loin, ont permis de résoudre certains problèmes concernant la pathogénie de l'hérédo-syphilis.

D'abord elles établissent d'une façon irréfutable l'importance étiologique du *Treponema pallidum.* Ensuite, elles nous éclairent jusqu'à un certain point sur le mécanisme de la transmission héréditaire de l'infection syphilitique. Déjà dès les premières recherches, on fut frappé de l'extrême abondance des parasites dans le foie, c'est-à-dire dans l'organe qui, le premier, reçoit le sang placentaire et par conséquent est le plus exposé à l'inoculation du virus. On sait que le tissu hépatique est, dans l'hérédo-syphilis, profondément atteint et on connaît les caractères typiques du *foie silex.* Or, c'est précisément sur les frottis de ces foies sclérosés qu'on a constaté le plus souvent de nombreux spirochètes. Ce fut là une confirmation de la transmission de la syphilis maternelle au fœtus, déjà établie par l'observation clinique. Malheureusement ces études ont laissé en suspens la question de la transmission directe de la vérole paternelle au rejeton par l'intermédiaire du spermatozoïde et de l'ovule. Ce problème n'a pu être résolu, il est vrai en partie, que grâce aux recherches histologiques qui ont permis de révéler la pénétration du tréponème dans l'ovocyte (Voy. p. 310).

(1) Thibierge, Ravaut et Le Sourd, *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux.* Séance du 6 avril 1906.

En outre, à la suite de constatations du même ordre, on a put préciser le moment auquel la syphilis de la mère commence à être dangereuse pour l'enfant. Nous possédons une très intéressante observation rapportée par Buschke et Fischer (1), d'où il résulte que la syphilis maternelle peut être transmise au rejeton même avant l'apparition des accidents secondaires. Ainsi une femme, infectée sept à huit semaines avant la naissance de l'enfant, a mis au monde un fœtus mort et légèrement macéré dont le foie et la rate, sans lésions apparentes, contenaient des tréponèmes typiques. Le virus est donc transmissible par voie placentaire, à une époque qui suit de très près l'apparition du chancre chez la mère.

(1) Buschke et Fischer, *Berlin. klin. Woch.*, 1906, nº 13.

# CHAPITRE VIII

## DISTRIBUTION DES TRÉPONÈMES DANS LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE

### § I. — Accident primaire.

Metchnikoff et Roux (1) ont été les premiers à découvrir le *Treponema pallidum* dans les accidents primaires des singes syphilisés. A la suite de quelques examens infructueux, ils réussirent à déceler ce parasite dans le chancre d'un *Macacus cynomolgus* datant de vingt-cinq jours; ils firent une constatation analogue chez un autre Macaque, qui présentait au point d'inoculation, une tache « ovale à peine différenciée des tissus sains », par conséquent dans un syphilome tout à fait au début de son évolution. Ils observent déjà à cette époque, que la quantité de tréponèmes, examinés sur frottis, varie sensiblement d'un cas à l'autre, voire même d'une préparation à l'autre; ainsi, chez le second Macaque, une seule des cinq lamelles examinées contenait de rares parasites. Metchnikoff et Roux obtinrent dans cette première série de recherches, quatre résultats positifs sur six examens.

Dans un mémoire paru plus tard (2), ces savants résument leurs nouvelles expériences et affirment avoir rencontré le tréponème chez 23 singes sur 31. Ils ont remarqué que les résultats varient suivant l'espèce à laquelle on s'adresse. Ainsi chez le Chimpanzé, ils ont enregistré 8 résultats positifs sur 10, chez le Cynocéphale 4 sur 6, chez le Macaque 11 sur 15. Tout en constatant l'absence constante du *Spirochæta refringens*

(1) Metchnikoff et Roux, *Bull. de l'Acad. de Médecine*, séance du 16 mai 1905, et *Bulletin médical*, 1905.

(2) Metchnikoff et Roux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1905, vol. **19**, p. 673.

dans les chancres expérimentaux, Metchnikoff et Roux insistent de nouveau sur les grandes variations du nombre des tréponèmes dans ces lésions : « En examinant, disent-ils, l'exsudat d'un même chancre du même singe, retiré à peu de jours d'intervalle, tantôt on trouvait des spirilles, tantôt on n'en trouvait pas du tout ».

Ces recherches furent reprises à Vienne par Kraus et Prantschoff (1), qui firent, en plus, des examens de contrôle sur des singes porteurs de lésions cutanées non syphilitiques (tuberculeuses ou autres). Ils décelèrent le tréponème dans l'accident primaire obtenu par inoculation de virus humain chez quatre *rhesus*, tandis que ce parasite était absent dans les manifestations non spécifiques et même dans les ganglions lymphatiques correspondant au chancre.

Ajoutons que les constatations de Finger et Landsteiner, ainsi que celles plus récentes de Flügel (2), concordent avec celles de Kraus et Prantschoff et de Metchnikoff et Roux.

En France, Thibierge, Ravaut et Burnet (3) ont étudié minutieusement, non seulement sur frottis, mais aussi sur coupes, le rapport entre la présence du *Treponema pallidum* dans le chancre expérimental et la transmissibilité du virus spécifique d'un singe à l'autre. En partant de manifestations syphilitiques de l'homme (chancre et papules), ils réussirent à découvrir le spirochète dans presque toutes les lésions qu'ils ont engendrées en inoculant ce virus en série chez le *Macacus cynomolgus* ; les quelques résultats négatifs obtenus par ces auteurs s'expliquent par le fait que le chancre simien est relativement différent de l'accident primaire de l'homme, en ce sens qu'il est moins développé que ce dernier et surtout moins riche en parasites. Rappelons enfin qu'en Allemagne ou à Batavia, Neisser, Baermann et Halberstädter firent des

(1) Kraus et Prantschoff, *Wien. klin. Woch.*, 1905, n° 37.

(2) Fluegel, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1905, n° 44.

(3) Thibierge, Ravaut et Burnet, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, vol. **60**, p. 298.

constatations analogues non seulement chez les singes inférieurs, mais aussi chez l'Orang-outang et le Gibbon.

Il est donc hors de doute que le *Treponema pallidum*, à part quelques rares exceptions, existe presque constamment dans le syphilome expérimental, à l'exclusion de toute autre espèce de spirochètes. Quelle que soit la région où siège ce syphilome, quelle que soit l'origine du virus employé et quels qu'aient été les observateurs, les constatations ont été concordantes et ont contribué à confirmer le rôle étiologique du microbe découvert par Schaudinn et Hoffmann.

### § 2. — Lésions secondaires et organes.

La recherche du tréponème dans les manifestations secondaires de la syphilis expérimentale des anthropoïdes, a fourni des résultats positifs à Metchnikoff et Roux. Ces auteurs ont retrouvé ce parasite dans les produits prélevés sur une plaque muqueuse du Chimpanzé, cependant qu'il leur fut impossible de le rencontrer dans une papule cutanée d'un autre animal de la même espèce. De son côté, Baermann (1) put le déceler dans les syphilides secondaires d'un Gibbon.

Quant aux organes des singes syphilisés et sacrifiés à divers moments de l'évolution de la maladie, jamais, par la méthode des frottis, on ne put y découvrir le spirochète. Une seule fois, sur coupes imprégnées à l'argent, Zabolotny (2) parvint à colorer ce microorganisme dans la rate d'un Cynocéphale infecté. Neisser lui-même qui, le premier, démontra la virulence de la rate, de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques des singes syphilisés, a recherché vainement le microbe de Schaudinn dans ces organes. Il y a là incontestablement une contradiction entre cette virulence et l'absence de ce microbe sur frottis, et le fait a servi d'objection à certains auteurs (Siegel) qui n'admettent pas le

(1) Baermann, cité par Neisser, *Deutsch. mediz. Woch.*, 1906, n° 13.
(2) Zabolotny, *Verh. der Deutsch. dermat. Gesell.*, Berne, 1907, p. 304.

rôle étiologique du tréponème. Toutefois, il est facile de concevoir que la présence d'un très petit nombre de spirochètes dans ces organes peut leur conférer un certain degré d'infectiosité, sans qu'il soit cependant possible d'y mettre en évidence ces parasites par les moyens d'investigation, relativement imparfaits, dont nous disposons actuellement.

---

TROISIÈME PARTIE

# HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE DE LA SYPHILIS DANS SES RAPPORTS AVEC LE TREPONEMA PALLIDUM

## CHAPITRE PREMIER

### HISTORIQUE. — GÉNÉRALITÉS

L'extrême ténuité du *Treponema pallidum* et ses faibles affinités pour les substances colorantes couramment employées en bactériologie, laissaient prévoir qu'il serait difficile de le mettre en évidence sur coupes. De nombreux chercheurs essayèrent en vain d'employer les couleurs d'aniline. Seuls, Herxheimer et Hübner (1) réussirent à déceler quelques rares spirochètes dans un chancre syphilitique traité par le bleu du Nil ; mais cette méthode qui, de l'avis même des auteurs, est peu fidèle, ne fut jamais employée depuis avec succès. On commençait donc à renoncer à toute tentative, lorsqu'en juillet 1905, Volpino (2) communiqua ses résultats obtenus à l'aide d'une technique basée sur l'imprégnation des tissus par le nitrate d'argent. Le savant italien montra que, contrairement à toute attente, le tréponème de Schaudinn offre une affinité remarquable pour l'argent. Se comportant à ce point de vue, comme les fibrilles nerveuses, ou, mieux encore, comme les cils bactériens, ce microorganisme se laisse facile-

(1) Herxheimer et Huebner, *Deutsch. med. Woch.*, 1905, n° 26, p. 1023.
(2) Volpino, *Giorn d. R. Accad. di med. di Torino*, 1905, n^os^ 11-12.

ment révéler par des procédés basés sur l'emploi des sels d'argent et sur leur réduction par les solutions utilisées en photographie.

Dans une publication parue peu après la note préliminaire de Volpino, cet auteur, en collaboration avec Bertarelli et Bovero (1), revint sur la coloration du tréponème. En examinant le foie et la rate d'un nouveau-né hérédo-syphilitique, traités d'après la méthode de van Ermenghem (col. des *cils*), ces observateurs ont décelé des filaments en tous points comparables au spirochète. Des recherches de contrôle, faites sur des organes normaux, leur ont permis d'identifier ces filaments aux tréponèmes. L'emploi de l'argent se révélait ainsi comme un excellent moyen permettant l'étude du microbe de la syphilis dans ses rapports avec les lésions spécifiques.

Peu de temps après la publication du travail de Volpino, Levaditi eut l'occasion de mettre à l'épreuve le procédé recommandé par ce savant (2). Il remarqua que si la coloration des tréponèmes est réellement possible par ce procédé, elle ne présente pas moins certains inconvénients qui la rendent imparfaite et peu pratique. Ainsi, malgré le séjour des coupes dans la solution d'argent pendant un temps relativement long, les spirochètes sont pâles et assez difficiles à retrouver. En outre, malgré les soins apportés au maniement de la méthode italienne, il est presque impossible d'éviter la formation de précipités.

Aussi, Levaditi proposa-t-il d'employer une autre technique dérivée de celle préconisée par Ramon y Cajal (3) pour l'étude des fibrilles nerveuses intracellulaires, et qui donne des résultats incomparablement supérieurs à ceux que l'on obtient par le procédé de Volpino.

(1) Bertarelli, Volpino et Bovero, *Riv. d'Igiene*, 1905, n° 16, p. 561; *Centralb. für Bakteriolog.*, 1905, vol. **40**, fasc. I, p. 56.

(2) Levaditi, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1905, vol. **59**, p. 326; vol. **59**, p. 342.

(3) Ramon y Cajal, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1905, vol. **56**, p. 362.

Des recherches faites dans plusieurs cas de syphilis héréditaire, établirent la supériorité de cette nouvelle technique et permirent de préciser les rapports entre le tréponème et les tissus. On a pu ainsi constater que ce parasite offre une prédilection marquée non seulement pour les éléments conjonctifs et les vaisseaux sanguins, dont il altère les parois, mais aussi pour les cellules épithéliales, que ces cellules appartiennent au revêtement cutané ou au système glandulaire. De plus, Levaditi démontra que le spirochète peut pénétrer dans le protoplasma des éléments nobles, cellules hépatiques, épithéliums des capsules surrénales, etc., et insista sur l'importance de cette constatation au point de vue de la conservation du virus dans l'organisme infecté. Enfin, ces recherches prouvèrent que les phagocytes polynucléaires et surtout les macrophages jouent un rôle capital dans la défense de l'organisme contre l'agent pathogène de la syphilis.

Depuis, cette méthode fut perfectionnée par Levaditi et Manouélian (1) et par Volpino et Bertarelli (2), surtout en ce qui concerne la rapidité de la coloration et aussi la mise en évidence des parasites dans les lésions biopsiées. Actuellement, malgré les essais de Schmorl pour colorer les spirochètes sur coupes à l'aide de la solution de Giemsa, l'emploi de l'argent est encore le procédé de choix.

Une fois la technique trouvée, on entreprit un peu partout de travaux dans le but de préciser les rapports entre le tréponème et les lésions de la syphilis acquise, héréditaire et expérimentale. Ces travaux, malgré le grand nombre de faits accumulés, sont encore bien incomplets. En effet, si nous connaissons presque tous les détails histo-pathologiques de l'hérédo-syphilis et des accidents primaires, secondaires et

(1) Levaditi et Manouélian, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1906, vol. **60**, p. 134.

(2) Bertarelli et Volpino, *Centralb. für Bakteriolog.* 1906, vol. **41**, fasc. XII, p. 74.

tertiaires, par contre, nous ignorons dans quel organe pullule le spirochète au cours de la syphilis acquise. Il en est de même de la transmission héréditaire de la vérole, car, si on a pu constater que le spirochète est capable d'envahir l'ovule en pénétrant dans son protoplasma, nous ne savons encore rien de ses rapports avec les spermatozoïdes, rapports qui cependant doivent être des plus intimes, si l'on interroge l'observation clinique et l'expérimentation. Ce sont là autant de problèmes qui attendent leur solution et que seul l'examen histologique d'un grand nombre de cas de syphilis acquise d'âge et de caractères différents, pourrait résoudre. Toutefois, nos connaissances sont déjà suffisamment nombreuses pour que, réunies dans une vue d'ensemble, elles puissent intéresser le lecteur. Nous les résumerons dans cette troisième partie de notre ouvrage, en examinant, tour à tour, la *syphilis acquise*, l'*hérédo-syphilis* et la *syphilis expérimentale.*

# CHAPITRE II

## SYPHILIS ACQUISE.

### § I. — Syphilome primaire.

L'étude histologique du chancre, dans ses rapports avec le *Treponema pallidum*, fut inaugurée par les travaux de Burnet et Vincent (1) et de Levaditi et Manouélian (2). Ces auteurs ont découvert le tréponème non seulement dans les couches profondes de l'épiderme, au voisinage de l'ulcération, et dans les fentes lymphatiques qui traversent l'induration chancreuse (Burnet et Vincent), mais aussi dans la paroi des vaisseaux sanguins, autour de ceux-ci, et même dans leur lumière (Levaditi et Manouélian). Plus tard, l'étude du chancre fut reprise par Queyrat et Levaditi (3), Blaschko (4), Bertarelli et Volpino (5), Ehrmann (6), Hoffmann et d'autres. Elle aboutit à des résultats qui permettent de résumer de la façon suivante l'histo-pathologie du syphilome primaire :

Le fond de l'*ulcération* est constitué par une exsudation fibrineuse riche en leucocytes polynucléaires, en détritus cellulaires et en microbes d'infection secondaire (coccus et bactéries). L'exsudat qui recouvre l'ulcère peut parfois offrir

(1) Burnet et Vincent, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1905, vol. **59**, p. 474.

(2) Levaditi et Manouélian, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1905, vol. **59**, p. 527.

(3) Queyrat et Levaditi, *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 30 mars 1906, p. 321.

(4) Blaschko, *Berlin. klin. Woch.*, 1907, n° 12.

(5) Bertarelli et Volpino, *Centralb. für Bakteriolog.*, 1906, vol. **41**, p. 74.

(6) Ehrmann, *Wien. klin. Woch.*, 1906, n° 27 ; *Deutsch. med. Woch.*, 1906, n° 28 ; *Centralb. für Bakteriolog.*, 1907, vol. **44**, p. 223.

un aspect diphtéroïde, comme dans le cas publié par Mucha et Scherber (1), ou bien renfermer des globules rouges provenant de la rupture des capillaires superficiels. Mais, quels que soient les caractères de l'ulcération, un fait est constant : c'est l'absence ou la rareté des tréponèmes à ce niveau. Tandis que les bactéries d'infection secondaire abondent à la surface du chancre, les spirochètes au contraire semblent être gênés dans leur multiplication par les éléments polynucléaires, les détritus cellulaires et la lymphe qui forment le pus chancreux. Il n'en est pas de même des autres espèces de spirochètes, tel le *Spirochæta refringens*, que l'on rencontre fréquemment à la surface de la lésion. En effet, ces microbes s'y développent abondamment sans toutefois réussir à envahir la profondeur des tissus. Ce fait a été établi par Levaditi et Manouélian (*loc. cit.*), qui l'ont révélé dans un chancre de l'amygdale dont la surface était parsemée de « gros spirilles à larges ondulations, retenant fortement l'argent (*Sp. buccalis*) ». Depuis, d'autres auteurs confirmèrent cette constatation.

Comment expliquer cette rareté relative de tréponèmes à la surface du chancre et quel rapport il y a-t-il entre ces parasites et la formation de l'ulcération? L'examen du syphilome expérimental des singes à divers moments de son évolution, montre que dès le début de la lésion visible à l'œil nu, et lorsque l'épiderme est encore à peine ulcéré, les tréponèmes existent déjà au niveau des couches profondes de cet épiderme. Ils y déterminent une accumulation de cellules migratrices et des lésions épithéliales, lésions qui aboutissent à la désintégration du revêtement épidermique, et à la formation d'une érosion qui se transformera plus tard en une ulcération macroscopique. Nul doute ne saurait donc subsister quant à l'existence d'une relation de cause à effet entre l'envahissement de l'épiderme par le tréponème et l'apparition de l'ulcère chancreux. Comment interpréter alors l'absence ou la rareté de ce parasite au

(1) Mucha et Scherber, *Wiener klin. Woch.*, 1906, n° 6.

niveau de l'ulcère, lorsque le syphilome atteint un certain degré de développement?

Nous pensons que cette particularité est due à l'envahissement des tissus par les microbes banaux et à la réaction cellulaire qui en est la conséquence. En effet, il est établi actuellement que si, dans des conditions données, certaines espèces bactériennes (la plupart anaérobies) facilitent le développement du spirochète, d'autres microbes au contraire semblent plutôt gêner sa pullulation. Dans les expériences de Levaditi et Mc Intosh (1), la culture du parasite de Schaudinn dans des sacs en collodion semblait être favorablement influencée par les nombreux anaérobies qui l'accompagnaient Mais dans les essais de culture du *Sp. gallinarum* et du spirille de la *Tick-fever* (Levaditi) (2), chaque fois qu'une impureté se glissait dans le sac, la culture était sensiblement gênée, sinon supprimée. Il se peut donc que l'invasion de l'ulcère chancreux par des microorganismes antagonistes soit une des causes de la rareté des tréponèmes à ce niveau. Une autre raison est certainement l'accumulation des leucocytes polynucléaires dans l'exsudat qui recouvre la lésion. Nous verrons plus loin qu'un des moyens dont dispose l'organisme pour se débarrasser des tréponèmes, est la phagocytose réalisée par les leucocytes mononucléaires (macrophages) et aussi par les polynucléaires (Levaditi, Ehrmann, Gierke). On conçoit ainsi la possibilité de la disparition des spirochètes là où précisément s'opère une diapédèse abondante de globules blancs à noyaux polymorphes.

Tout autour de l'ulcère chancreux, dans *la couche de Malpighi*, on constate des lésions épithéliales en rapport intime avec le tréponème. Le protoplasma des épithéliums est trouble, renferme souvent des granulations pigmentaires et apparaît comme gonflé. Les noyaux sont dégénérés,

(1) Levaditi et Mc Intosh, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, vol. **21**, n° 10, p. 784.

(2) Levaditi, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1906, vol. **60**, p. 688 ; *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 1906, vol. **142**, n° 20, p. 1099.

mais leur fragmentation n'est jamais aussi intense que dans d'autres lésions syphilitiques de la peau, tel par exemple le pemphigus des nouveau-nés atteints de syphilis héréditaire (Voy. p. 347). Les rapports réciproques des cellules ont subi des changements par suite d'une dilatation des espaces intercellulaires et d'une destruction du réseau qui les réunit. Il se forme ainsi entre les épithéliums des petites fentes, dans lesquelles s'accumulent la sérosité lymphatique et des leucocytes, pour la plupart polynucléaires.

C'est à ce niveau que l'on constate le plus grand nombre de spirochètes. Ils sont, comme on le voit sur la figure 22, disséminés dans toute l'étendue de la couche de Malpighi, et siègent, pour la plupart, dans les fentes intercellulaires. Ils conservent leur aspect habituel, sont régulièrement ondulés et possèdent de 8 à 15 tours de spires. On en décèle qui ont une extrémité enroulée sur elle-même, et d'autres qui sont entièrement disposés en boules. Malgré l'examen attentif des coupes, il est difficile de préciser si les tréponèmes sont contenus dans le protoplasma des épithéliums, ou bien tout simplement accolés à leur surface. Ajoutons que l'englobement des parasites par les leucocytes est plutôt rare à ce niveau.

Cette accumulation des tréponèmes au niveau de cellules de la couche de Malpighi est intéressante. Elle démontre que le spirochète offre une prédilection marquée pour les éléments épithéliaux, constatation qui concorde d'ailleurs, avec l'existence des parasites dans l'épiderme, les cellules glandulaires de la peau, les éléments hépatiques, etc. des hérédo-syphilitiques.

L'affinité pour les cellules épithéliales du revêtement cutané et la facilité avec laquelle les tréponèmes réussissent à se développer à leur contact, expliquent peut-être pourquoi le virus syphilitique se greffe de préférence sur la peau, lors de l'infection spontanée ou expérimentale. Il n'est pas sans ntérêt de rappeler ici les expériences de Metchnikoff et

Roux, de Neisser et de Finger et Landsteiner, qui ont montré que l'inoculation de ce virus *sous la peau* du singe, reste sans effet, tandis que son application par scarifica-



Fig. 22. — Coupe de chancre humain. Imprégnation à l'argent-pyridine, coloration au rouge neutre et au bleu de méthyle (*d'après une préparation de* Levaditi et Manouélian).

tions *dans l'épiderme*, est presque toujours suivie de succès. Cette prédilection pour les éléments épithéliaux ressort également des constatations de Levaditi et Yamanouchi (1) concernant l'*incubation* qui précède l'éclosion de la kératite

(1) Levaditi et Yamanouchi, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1908, vol. **64**, p 50.

syphilitique expérimentale du lapin (Voy. p. 368). Ces auteurs constatèrent, en effet, que les tréponèmes introduits dans la chambre antérieure de l'œil, ne commencent à pulluler qu'à partir du moment où le fragment de cornée inoculé s'organise. Au cours de cette organisation, l'épithélium de ce fragment prolifère en donnant naissance à des nodules épithéliaux, et c'est précisément au contact de ces nodules que les spirochètes se multiplient de préférence.

Dans la *profondeur du chancre*, la lésion consiste en une accumulation d'éléments migrateurs autour des vaisseaux sanguins et lymphatiques, en des altérations profondes de ces vaisseaux mêmes, et en un épaississement du tissu conjonctif. Suivant le travail de Blaschko (1), on décèle, dans la région indurée du chancre, une agglomération de cellules rondes et de *plasmazellen* (Unna) autour des artérioles et des veinules; ces cellules entrent en contact intime avec la paroi de ces vaisseaux et sont emprisonnées dans un réseau fibrillaire colorable en brun par l'argent. Les leucocytes polynucléaires sont rares à ce niveau, contrairement à ce qui se passe dans les lésions *pianiques* (*Yaw*), caractérisées par la formation d'abcès miliaires riches en globules blancs à noyaux polymorphes [Schüffner (2), Levaditi et Nattan-Larrier (3)].

Cette disposition périvasculaire de l'inflammation mononucléaire est caractéristique pour le chancre syphilitique ; à elle s'ajoutent les *altérations des vaisseaux sanguins*, qui intéressent à la fois les trois tuniques et qui sont également pathognomoniques (fig. 23).

De ces tuniques, c'est l'interne qui est la plus atteinte; l'endothélium, gonflé et proliféré, obstrue entièrement, par places, la lumière du vaisseau. D'ailleurs, il n'est pas

(1) Blaschko, *Mediz. Klinik*, 1906, n° 13.

(2) Schueffner, *Münch. med. Woch.*, 1907, n° 28.

(3) Levaditi et Nattan-Larrier, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, janvier 1908 ; *Annales de l'Institut Pasteur*, 1908, vol. **22**, n° 3, p. 260.

rare de rencontrer dans certains chancres, l'existence de *thromboses* consistant en une oblitération partielle ou totale du canalicule sanguin par des détritus cellulaires



Fig. 23. — Coupe d'un chancre humain. Lésions vasculaires et périvasculaires (*d'après une préparation de* Levaditi et Manouélian).

et des endothéliums hypertrophiés. Nous avons constaté ces thromboses dans un syphilome de l'amygdale étudié par Levaditi et Manouélian, et que nous reproduisons dans la figure 24.

*Les tréponèmes sont en rapport intime avec les lésions périvasculaires, lésions qui doivent être considérées comme une conséquence directe de la pullulation des parasites autour des canalicules sanguins.* On les rencontre répandus parmi les leucocytes mononucléaires et les plasmazellen qui entourent les canaux vasculaires ; ils sont pour la plupart libres et conservent leur aspect habituel. Certains d'entre eux réussissent même

à se glisser entre les endothéliums altérés de la tunique interne.

*Cette accumulation des tréponèmes autour des vaisseaux atteints d'endo- et de périvascularite, montre que ces altérations sont provoquées par les spirochètes eux-mêmes et aussi par leurs produits de sécrétion.* Il est, en effet, vraisemblable que les éléments cellulaires prenant part à la constitution des nodules périvasculaires, et qui proviennent en partie des vaisseaux mêmes, en partie de la prolifération des cellules fixes, s'agglomèrent autour des canalicules sanguins sous l'influence de quelque substance soluble douée de propriétés chimiotaxiques, élaborée par le tréponème.




Fig. 24. — Coupe d'un chancre humain de l'amygdale. Thrombus vasculaire contenant des tréponèmes en partie fragmentés.

Les spirochètes montrent également une préférence marquée pour les *vaisseaux lymphatiques*. Déjà dès leurs pre-

mières recherches, Levaditi et Manouélian ont insisté sur la présence du microbe de la vérole dans les espaces lymphatiques dilatés du syphilome primaire. Ces espaces, de dimensions variables, tapissés d'un endothélium hypertrophié, sont remplis d'une masse albumineuse coagulée, homogène, montrant une affinité particulière pour le bleu de toluidine (fig. 25). Les

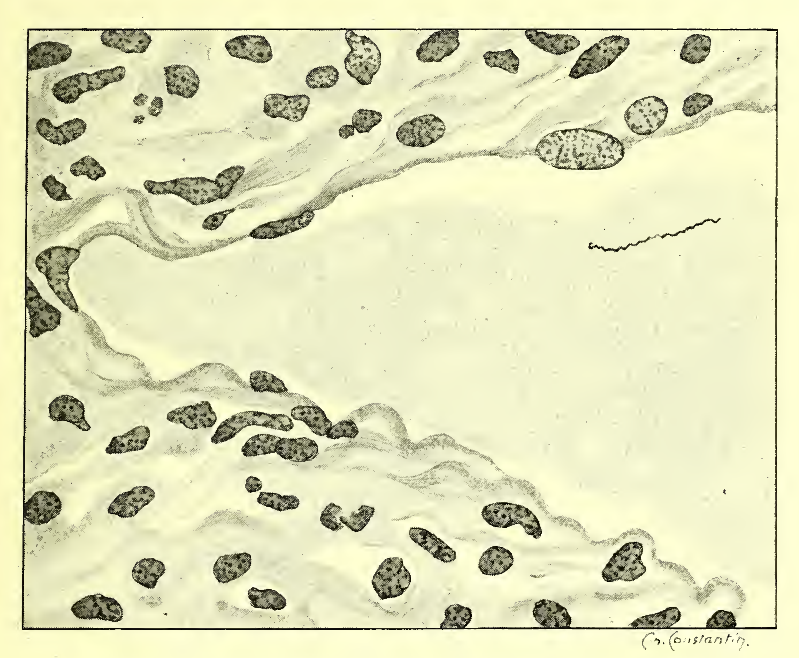



Fig. 25. — Coupe de chancre humain. Tréponème dans un espace lymphatique dilaté.

tréponèmes contenus dans cette masse albumineuse sont soit isolés, soit disposés en amas [Mucha et Scherber, Blaschko, Paschen (1), Ehrmann]; quelques leucocytes polynucléaires les accompagnent dans la lumière de ces espaces lymphatiques. La masse albumineuse qui remplit ces fentes et qui constitue un excellent milieu de culture pour le spirochète, n'est autre que de la lymphe coagulée. Cepen-

(1) Paschen, *Deutsch. med. Woch.*, 1906, nº 10.

dant, comme le remarque Ehrmann (*loc. cit.*), il est impossible de préciser si la coagulation s'est opérée pendant la vie, ou bien si elle n'est qu'une conséquence de l'action des réactifs fixateurs. Quoi qu'il en soit, ces faits prouvent que *le microorganisme de la syphilis offre une affinité prononcée pour le système lymphatique*, ce qui concorde avec les données cliniques et histologiques déjà acquises.

L'hypertrophie du *tissu conjonctif* et son état œdémateux au niveau de l'induration chancreuse, sont des lésions que l'on retrouve presque constamment dans les syphilomes primaires relativement avancés. On constate que les fibrilles conjonctives sont comme gonflées et séparées par une exsudation lymphatique assez pauvre en éléments cellulaires, et on décèle fréquemment de nombreux spirochètes au niveau de ces altérations scléreuses. Les parasites, comme l'ont constaté pour la première fois Burnet et Vincent, sont en rapport intime avec ces fibrilles et semblent exister à l'intérieur même des filaments conjonctifs. Toutefois, il est difficile de préciser si réellement les tréponèmes pénètrent dans la fibrille conjonctive, ou bien s'ils sont simplement accolés à sa surface. Un fait est digne de remarque : c'est *la disposition des spirochètes en séries le long des espaces interfibrillaires.* Comme on peut s'en assurer en examinant la figure 26, ces spirochètes sont rangés en files, se succèdent les uns aux autres en se touchant par leurs extrémités, et suivent les ondulations des travées conjonctives (Queyrat et Levaditi, *loc. cit.*).

Ces constatations permettent de formuler certaines considérations au sujet du mode de multiplication du *Treponema pallidum* et du rôle de ce parasite dans la genèse du sclérome syphilitique. Nous avons vu que le mécanisme suivant lequel les spirochètes en général, et le tréponème en particulier, se segmentent, est loin d'être précisé. D'après certains protozoologistes (Schaudinn, Prowazek,

Hartmann, etc.), les spirochètes, tout comme les trypanosomes, se multiplient par segmentation longitudinale, tandis que pour les partisans de la nature bactérienne, cette multiplication s'opère par division transversale. L'existence, dans les travées conjonctives du syphilome primaire, de tréponèmes disposés bout à bout, se touchant presque, montre, à notre avis, que *la segmentation transversale de ces micro-organismes est la plus probable.* En effet, après un accroissement progressif du parasite, celui-ci s'étire et s'amincit en

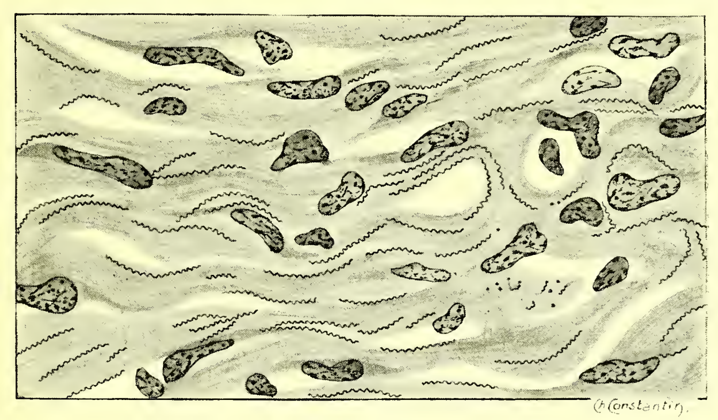


Fig. 26. — Coupe d'un chancre cicatrisé (*d'après une préparation de* Queyrat et Levaditi). Disposition en files des tréponèmes dans le tissu conjonctif.

un point; il se forme ainsi un filament extrêmement mince qui réunit encore les deux cellules filles, mais qui finit par se rompre, pendant que les deux jeunes tréponèmes se séparent et progressent indépendamment l'un de l'autre, le long des fibrilles conjonctives. Cette progression indique que le microbe de la syphilis ne réussit à se développer et à émigrer que dans le sens où la résistance opposée par les tissus est la plus faible. Son pouvoir de pénétration ne semble pas être bien considérable ; toutefois il est encore assez accentué, puisque le tréponème réussit quand même à s'introduire dans le protoplasma de certains éléments cellulaires.

Le second fait qui se dégage de ces données, c'est le

rôle déterminant joué par le microorganisme de Schaudinn et Hoffmann dans la genèse de l'induration scléreuse du chancre. Ses rapports avec les fibrilles conjonctives hypertrophiées étant des plus intimes, on doit admettre que la sclérose est provoquée par la présence même du spirochète, ou bien par quelque produit soluble élaboré par lui. Nous pensons que l'hypertrophie du tissu conjonctif est, au même titre que la phagocytose, dont nous parlerons dans un instant, un moyen de défense que l'organisme emploie pour se débarrasser du microbe. Sous l'influence de l'épaississement des faisceaux fibrillaires, les parasites cessent d'avoir à leur disposition des matériaux nutritifs suffisants et finissent par se détruire. Cependant leur destruction ne paraît pas s'opérer rapidement, puisque dans un chancre cicatrisé du prépuce, chez l'homme, et dans un syphilome cicatriciel, chez un Macaque, nous avons pu encore déceler de rares tréponèmes dans l'intimité des travées conjonctives.

Les tréponèmes furent retrouvés au niveau du chancre, dans les *fibres musculaires* [Bertarelli et Volpino (*loc. cit.*)] et à l'intérieur de *filaments nerveux* (Ehrmann) (1). L'un d'entre nous avait déjà constaté, avec Queyrat, leur présence dans les nerfs, lorsque parut un travail très documenté d'Ehrmann se rapportant à ce sujet. Cet observateur (2) avait montré en 1904, que le processus syphilitique englobe, dans le syphilome primaire, les filaments nerveux et les corpuscules de Paccini. Reprenant l'étude du chancre à l'aide de la méthode à l'argent, Ehrmann découvre de nombreux parasites non seulement dans la gaine des nerfs, mais aussi à l'intérieur du filament nerveux, disposés parallèlement aux fibrilles; ils sont logés dans les fentes lymphatiques et ne semblent pas envahir la gaine myélinique. Si l'inflammation paraît respecter le nerf lui-même, par contre elle est assez accentuée à sa périphérie; on peut s'en assurer en examinant

(1) Ehrmann, *Deutsch. med. Woch.*, 1906, n° 28.
(2) Ehrmann, *Arch. für Dermat. u. Syphilis*, 1904.

la figure 27, reproduite d'après une de nos préparations.

La présence du microbe de Schaudinn dans les filaments nerveux, tout en ayant son importance, ne nous semble pas avoir la signification que lui accorde Ehrmann. Cet auteur pense, en effet, que le tréponème, en s'insinuant dans les fentes lymphatiques du nerf, peut progresser le long de rami-




Fig. 27. — Coupe de chancre humain. Pénétration du tréponème dans un filament nerveux (*d'après une préparation de* Levaditi et Roché).

fications nerveuses, et, à l'exemple du virus rabique ou de la toxine tétanique, atteindre les centres nerveux. Or, rien ne nous assure que les choses se passent réellement ainsi, ou du moins aucun fait ne le prouve d'une façon irréfutable. La pénétration du spirochète dans les filets nerveux au niveau même du chancre est bien naturelle, puisque ce microorganisme, tout en ayant une prédilection marquée pour les épithéliums et les vaisseaux, s'insinue presque dans tous les tissus qui entrent dans la constitution de l'accident primaire. Pour

que l'hypothèse d'Ehrmann soit vraie, il faudrait pouvoir déceler le parasite dans les nerfs en rapport avec le chancre, mais à une certaine distance de la lésion, en d'autres termes, le saisir dans sa pérégrination vers les centres nerveux. En attendant qu'une telle constatation soit faite, cette hypothèse ne doit être acceptée que provisoirement.

Les faits que nous venons d'exposer permettent de formuler quelques considérations sur le *rôle joué par le tréponème dans la production des lésions du syphilome primaire, sur la voie qu'il suit pour envahir l'organisme, enfin sur les moyens qui assurent sa destruction lors de la guérison du chancre.*

Les observateurs qui ont étudié la distribution du spirochète dans l'accident primaire, ont été frappés de l'irrégularité de cette distribution ; en effet, une série de coupes d'un même fragment peut renfermer de nombreux parasites, tandis que d'autres séries, très voisines, en sont presque dépourvues. Blaschko (1) rechercha la cause de cette irrégularité et pensa tout d'abord qu'elle était due à l'imperfection de la méthode à l'argent. Cependant, en pratiquant des coupes dans toutes les directions, il est arrivé à reconnaître que les tréponèmes sont accumulés en foyers bien délimités, entourés de zones presque complètement dépourvues de parasites. Si on examine ces régions, on ne retrouve les microbes que dans les fentes lymphatiques en communication avec les foyers riches en spirochètes; par contre, au niveau de ces foyers de pullulation, on rencontre de très nombreux tréponèmes, pour la plupart logés dans des vais-

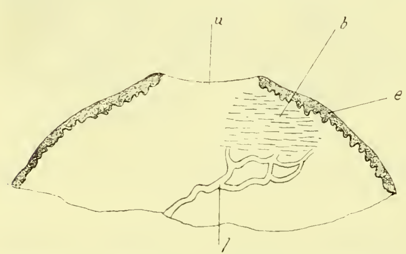


Fig. 28. — Schéma de la répartition des tréponèmes dans le syphilome primaire (*d'après* Blaschko).
*u*, ulcération; *e*, épiderme; *l*, vaisseau lymphatique; *b*, foyer de tréponèmes.

(1) Blaschko, *Berl. klin. Woch.*, 1907, n° 12.

seaux lymphatiques dilatés. La figure 28, reproduite d'après Blaschko, rend compte de cette particularité de la topographie des spirochètes dans le syphilome primaire.

En présence de ces constatations, on doit se demander par quel mécanisme les tréponèmes groupés en un foyer circonscrit, réussissent à engendrer à distance des altérations vasculaires ou autres? Blaschko pense que ces lésions sont provoquées par quelque produit soluble élaboré par le *Treponema pallidum*, mais ce n'est là qu'une simple hypothèse demandant à être vérifiée.

Nous venons de voir que le tréponème a été maintes fois retrouvé dans la lumière des vaisseaux lymphatiques ; on l'a décelé aussi à l'intérieur des *vaisseaux sanguins*, artériels ou veineux. Levaditi et Manouélian (*loc. cit.*) ont, les premiers, insisté sur l'existence de spirochètes libres à l'intérieur des vaisseaux papillaires, et plus tard, avec Queyrat (*loc. cit.*), Levaditi a figuré des parasites dans les canalicules sanguins situés dans la profondeur du chancre. Depuis, le fait a été confirmé par de nombreux observateurs, entre autres Blaschko et Ehrmann. La topographie des spirochètes intravasculaires est celle que nous représentons dans la figure 29 ; cette figure reproduit la coupe d'un vaisseau contenant des hématies et du plasma coagulé, au milieu duquel on distingue un tréponème typique.

La présence des parasites dans les vaisseaux sanguins est une constatation des plus importantes. Elle prouve, en effet, que, *si la principale voie suivie par les spirochètes pour envahir l'organisme, est celle des canaux lymphatiques, la voie sanguine se prête également à leur propagation.* Ce fait est d'ailleurs conforme aux données fournies par l'observation clinique et par l'expérimentation. L'apparition presque simultanée des macules roséoliques et des papules sur une grande étendue du revêtement cutané, ne peut s'expliquer que par l'inoculation dans la peau, de tréponèmes charriés par le torrent circulatoire. D'un autre côté, l'expérimentation sur l'homme et

celle plus récente faite sur le singe, montrent que le milieu hématique contient effectivement du virus syphilitique à certaines époques de l'évolution de la vérole. En outre, on a décelé le tréponème dans le sang par la méthode des frottis; le rôle de la circulation sanguine dans le transport du spirochète vers les organes et la peau ne laisse donc actuellement aucun doute.

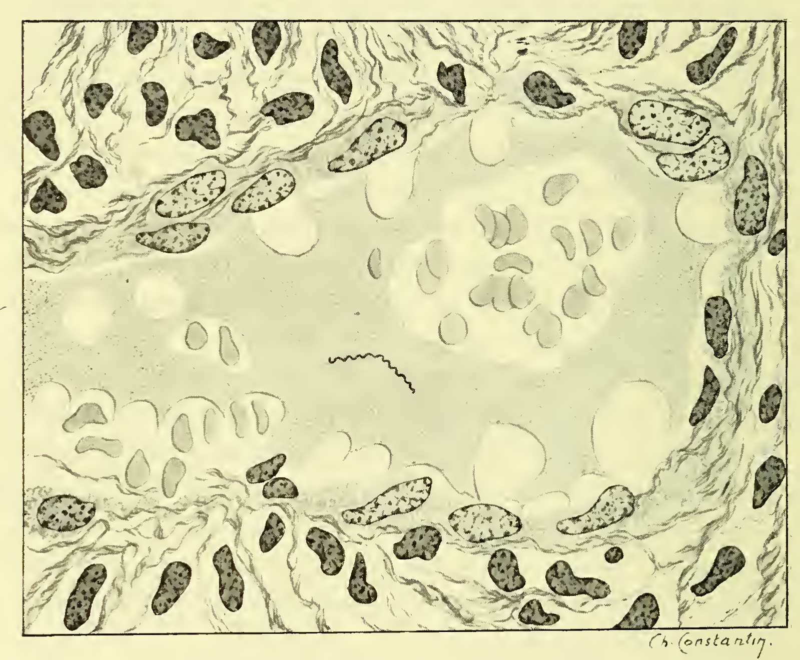



Fig. 29. — Coupe de chancre humain. Tréponème à l'intérieur d'un vaisseau sanguin (d'après Queyrat et Levaditi).

La constatation de parasites spirillés dans les vaisseaux du syphilome primaire, au début de son évolution, montre de plus, que, conformément aux données cliniques et expérimentales, l'*extirpation du chancre ne saurait préserver l'organisme de l'infection syphilitique.* Cette excision est incapable d'empêcher la généralisation du virus, pour le simple motif que, dès les premiers jours, les microbes envahissent les vaisseaux sanguins et sont entraînés au loin par le torrent circulatoire.

La découverte du tréponème pâle et son étude sur coupes a permis de saisir le mécanisme qui préside à l'extension du processus syphilitique au niveau de l'accident primaire. Cette question fut étudiée en détail par Ehrmann, qui examina les rapports entre les spirochètes et les lésions périvasculaires à la périphérie du syphilome, c'est-à-dire là où s'opère l'accroissement du processus spécifique. Il constata qu'à ce niveau les parasites s'accumulent autour des cordons vasculaires isolés qui envahissent le tissu sain. Ce fait indique que les spirochètes, grâce à des produits de sécrétion, agissent d'une part sur les éléments cellulaires, dont ils provoquent l'accumulation et la prolifération, et d'autre part sur les bourgeons vasculaires eux-mêmes. Ils déterminent l'accroissement de ces bourgeons qui s'infiltrent dans les tissus voisins, et assurent ainsi l'extension du chancre. La diapédèse des globules blancs mononucléaires et le bourgeonnement des vaisseaux sanguins doivent être considérés, d'après Ehrmann, comme résultant de l'action de substances chimiotaxiques élaborées par le tréponème.

Il nous reste à examiner un dernier point, la *phagocytose* des spirochètes de Schaudinn et Hoffmann au niveau du syphilome primaire. Leur englobement par les leucocytes mononucléaires dans le poumon des hérédo-syphilitiques atteints de pneumonie blanche, fut démontré par Levaditi, qui insista sur l'importance de la phagocytose comme moyen de défense. Mais c'est à Ehrmann (1) que l'on doit des constatations intéressantes au sujet de la destruction de ce microorganisme par les phagocytes fixes et mobiles au niveau du chancre. Cet observateur décela des tréponèmes en rapport intime avec les fibroblastes du tissu conjonctif induré, ainsi que l'englobement des parasites par le protoplasma de ces cellules. Les spirochètes phagocytés montraient des signes de dégénérescence, se traduisant par des changements de

(1) Ehrmann, *Centralblatt für Bakteriolog.*, 1907, vol. **44**, p. 223.

forme et de colorabilité. Les leucocytes à noyaux polymorphes phagocytent également le tréponème. En effet, Ehrmann constata des spirochètes accumulés dans des vacuoles situées près de la concavité du noyau de ces globules blancs polynucléaires. Enfin, d'après le même auteur, les endothéliums des vaisseaux sanguins et lymphatiques sont, au même titre que les fibroblastes et les leucocytes, doués de propriétés phagocytaires à l'égard du tréponème pâle.

Toutes ces données prouvent que *la destruction de l'agent pathogène de la syphilis au niveau du chancre est, en grande partie, assurée par les phagocytes, et qu'il y a analogie, à ce point de vue, entre le tréponème et les autres spirochètes pathogènes.* Cependant, certains auteurs se demandent si la dégénérescence des parasites ne commence pas avant leur englobement par les phagocytes fixes et mobiles ; ces cellules ne feraient alors qu'activer dans leur protoplasma, la spirillolyse extracellulaire provoquée par les humeurs. Nous n'entrerons pas ici dans les détails de cette question, que nous étudierons à propos de l'histologie pathologique de la syphilis héréditaire. Nous dirons seulement que nous n'avons jamais rencontré dans nos nombreuses coupes de chancre, le moindre signe de destruction des tréponèmes en dehors des éléments cellulaires. Par contre, la phagocytose de ces parasites est actuellement hors conteste, comme il résulte non seulement des constatations d'Ehrmann, mais aussi des faits communiqués récemment par Hoffmann (1) au *Congrès d'Hygiène de Berlin* (1907). Ce savant décrit, entre autres, des *cellules géantes* contenant des parasites plus ou moins altérés dans leur forme et leurs affinités colorantes.

(1) Hoffmann, Rapport au *Congrès internat. d'Hygiène*, tenu à Berlin en septembre 1907.

## § 2. — Roséole.

Les premiers auteurs qui ont décelé le *Treponema pallidum* sur des coupes de roséole, ont été Veillon et Girard (1). Voici quelles sont, d'après eux, les lésions caractéristiques de la roséole considérée au début de son évolution, ainsi que la topographie des tréponèmes :

L'altération la plus frappante est la congestion intense des capillaires des papilles cutanées ; à cette congestion s'ajoute une ébauche d'infiltration périvasculaire constituée par des éléments mononucléaires, mais cette infiltration est loin d'atteindre celle que l'on constate dans les papules bien développées de la période secondaire. Au point de vue microbiologique, les auteurs ont révélé l'absence de tout organisme d'infection surajoutée et n'ont constaté que des tréponèmes. Ceux-ci existent dans la lumière même des capillaires dilatés, et aussi, quoiqu'en plus petit nombre, parmi les cellules qui prennent part à l'infiltration périvasculaire. Les parasites ne se rencontrent que dans la région toute superficielle de la peau et offrent les caractères typiques du tréponème pâle.

Ces données furent confirmées par Levaditi et Queyrat (2), qui examinèrent des coupes d'une *syphilide secondaire maculeuse*, à caractères légèrement papuleux. Les auteurs ont décelé une accumulation des mononucléaires autour des vaisseaux des papilles et de quelques capillaires du derme, ainsi que la présence d'un très petit nombre de spirochètes.

Il en résulte que les lésions roséoliques ne sont pas dues à l'action exercée sur la peau par quelque produit toxique ou irritant, sécrétion du microbe, mais bien par sa présence même au niveau du revêtement cutané. Comme le pensent Veillon et Girard, la roséole est attribuable à une embolie

(1) Veillon et Girard, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1905, vol. **59**, p. 652.

(2) Levaditi et Queyrat, *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*. Séance du 30 mars 1906, p. 325.

microbienne à localisation cutanée, témoin l'existence des parasites dans la lumière des vaisseaux papillaires. Mais, malgré le caractère purement maculeux de l'exanthème, il y a déjà formation de lésions périvasculaires, engendrées par la présence des tréponèmes provenant des capillaires eux-mêmes; ces microorganismes réussissent à traverser la paroi des vaisseaux, grâce à leur minceur et à leurs mouvements de propulsion.

### § 3. — Syphilides papuleuses, papulo-croûteuses et circinées; acné syphilitique; plaques hypertrophiques.

On a examiné, au point de vue des rapports entre les lésions histologiques et le tréponème pâle, des manifestations syphilitiques secondaires autres que la roséole, en particulier des *syphilides papuleuses*, *circinées* et *papulo-croûteuses* et aussi des *plaques muqueuses*.

Pour ce qui concerne les *syphilides papuleuses* typiques, les recherches de Levaditi et Manouélian (*loc. cit.*) et de Levaditi et Queyrat (*loc. cit.*) ont montré que les tréponèmes existent non seulement au niveau des couches profondes de l'épiderme, au voisinage de l'érosion, mais aussi dans la profondeur du derme infiltré. Dans le réseau de Malpighi, les parasites sont, comme dans le chancre, logés entre les éléments épithéliaux disjoints par suite d'une exsudation lymphatique pauvre en cellules migratrices. Parfois les spirochètes forment des amas contenus dans de vrais *nids intercellulaires*. Dans la profondeur, on constate des rapports étroits entre ce microbe et l'infiltration périvasculaire. En effet, comme on peut s'en assurer en examinant la figure 30, le tissu conjonctif qui entoure ces lésions est dépourvu de parasites spirillés, tandis qu'un certain nombre de tréponèmes typiques se rencontrent parmi les éléments mononucléaires qui s'accumulent autour des capillaires dermiques. Ajoutons que, d'après Levaditi et Manouélian, « les vaisseaux papillaires contiennent également quelques rares éléments spirillés, à une distance assez éloignée

de la région épidermique ». La plupart de ces constatations ont été confirmées par Thibierge, Ravaut et Le Sourd (1) et par Ritter (2); ce dernier insiste sur l'irrégularité de la distribution des tréponèmes dans les syphilides papuleuses (*syphilis*



Fig. 30. — Coupe de syphilide papuleuse. Spirochètes au niveau d'une infiltration périvasculaire.

*récidivante*), et dit avoir décelé ces parasites aussi dans les parties non altérées du derme.

Plus nombreuses sont les observations concernant la distribution du microbe de Schaudinn et Hoffmann dans les *papules hypertrophiques* de la région périgénitale (*condylomes plats*). On connaît l'extrême virulence de ces manifestations spécifiques et la richesse en spirochètes du suc qui s'écoule après leur raclage. L'étude des coupes a confirmé ces données

(1) Thibierge, Ravaut et Le Sourd, *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux.* Séance du 6 avril 1906.

(2) Ritter, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 41, p. 2004.

cliniques et microscopiques, en montrant l'abondance des tréponèmes dans ces tissus.

La première description de la topographie des spirochètes dans les papules humides fut donnée par Bertarelli et Volpino (1), confirmés depuis par Hoffmann (2), Radaeli (3), Schaudinn (4), Mucha et Scherber (5), Blaschko (6), Sakurane (7), etc., etc. Il résulte de leurs observations que les tréponèmes existent en grand nombre au niveau de la couche moyenne et profonde du revêtement épidermique, disposés dans les fentes élargies qui séparent les éléments épithéliaux plus ou moins dégénérés. Au niveau de l'ulcération même, on peut rencontrer des *spirochètes réfringents* (Hoffmann), ou des bactéries (Mucha et Scherber), mais ces microbes d'infection secondaire disparaissent dans la profondeur où l'on ne décèle que des tréponèmes. Comme le fait remarquer Hoffmann (8), cette abondance des spirochètes pâles dans les régions superficielles des condylomes plats, en particulier au niveau de la couche de Malpighi, explique l'infectiosité exceptionnelle de ces manifestations.

Dans le derme, conformément à ce que nous avons constaté dans le syphilome primaire, les tréponèmes existent soit autour des vaisseaux, en contact intime avec l'infiltration, soit dans la lumière même des canaux vasculaires [Herxheimer et Opificius (9), Bertarelli et Volpino (10)]. Ce rapport intime entre les vaisseaux et les parasites, de même que l'existence

(1) Bertarelli et Volpino, *Centralb. für Bakteriol.*, 1906, vol. **41**, fasc. I, p. 74.

(2) Hoffmann, *Dermat. Zeitschr.*, 1906, vol. **13**, fasc. VIII, p. 561.

(3) Radaeli, *Giorn. Italiano delle malat. veneree*, 1906, fasc. II, p. 151.

(4) Schaudinn, *Arb. aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1907, vol. **26**, fasc. I, p. 11.

(5) Mucha et Scherber, *Wiener klin. Woch.*, 1906, n° 6.

(6) Blaschko, *Mediz. Klinik.*, 1906, n° 13.

(7) Sakurane, *Arch. für Dermat. u. Syph.*, 1906, vol. **82**, fasc. II, p. 227.

(8) Hoffmann, *Die Aetiologie der Syphilis*, Berlin, Springer, 1906, p. 23.

(9) Herxheimer et Opificius, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 7.

(10) Bertarelli et Volpino, *Centralb. für Bakteriol.*, 1906, vol. **41**, fasc. I, p. 74.

de ces microorganismes dans les artérioles, montrent que la genèse des lésions secondaires est due à la localisation dans la peau, de tréponèmes charriés par la circulation sanguine. Ajoutons que, d'après Bertarelli et Volpino, il est possible de rencontrer dans les condylomes plats, des parasites spirillés inclus dans le protoplasma des éléments cellulaires ; cette constatation semble être assez rare, si l'on se rapporte aux recherches de Sakurane (*loc. cit.*), faites sous la direction de Neisser.

En somme, ce qui frappe, c'est la prédilection qu'offrent ces parasites pour les couches superficielles de la peau, en particulier pour le réseau de Malpighi. D'après Sakurane, cette pullulation à la superficie de condylomes, s'explique facilement; entre les surfaces opposées de deux plaques appliquées l'une contre l'autre, il se crée un espace clos propice au développement des anaérobies en général et du tréponème en particulier. Ce sont là des conditions qui, de plus, facilitent au plus haut degré l'auto-inoculation des plaques hypertrophiques.

L'histologie des *syphilides circinées* fut étudiée par Hoffmann et Beer (1). Les auteurs ont constaté une accumulation de plasmazellen autour des vaisseaux, dans les papilles et les couches superficielles du derme. Les tréponèmes se rencontrent non seulement au niveau de ces nodules périvasculaires, mais aussi dans l'épiderme, en particulier dans la couche de Malpighi, au voisinage de l'infiltration leucocytaire.

Les *syphilides papulo-croûteuses* et l'*acné syphilitique* ont été examinées par Ehrmann et Lipschütz (2). Dans l'*acné*, ces observateurs remarquèrent que l'épiderme est pour ainsi dire intact, sa couche cornée étant légèrement surélevée. L'infiltration, localisée autour d'un follicule pileux, pénètre jusque dans le derme et intéresse également le muscle érecteur. A ce

(1) Hoffmann et Beer, *Deutsche med. Woch.*, 1906, n° 22.
(2) Lipschütz, *Wiener klin. Woch.*, 1906, vol. **19**, n° 37.

niveau, on remarque la formation d'un véritable *abcès miliaire* à localisation épidermique, riche en leucocytes polynucléaires plus ou moins détruits. Les tréponèmes existent en assez grand nombre au niveau de l'abcès et surtout dans l'épiderme avoisinant. La plupart sont extracellulaires ; cependant Lipschütz décèle de rares *cellules géantes* renfermant des spirochètes phagocytés. Ces données semblent prouver que l'acné syphilitique est une lésion provoquée par la pullulation du tréponème, ses caractères spéciaux étant attribuables à l'évolution de ce parasite sur un terrain scrofuleux ou alcoolique.

Les cliniciens ont particulièrement insisté sur les variations quantitatives du *pigment* cutané au niveau de certaines lésions secondaires de la syphilis. Lorsque ces lésions intéressent la région du cou, on remarque une disparition du pigment au centre de la lésion (*leucodermie*) et son accumulation à la périphérie. On s'est demandé si cette pigmentation spéciale n'est pas due à la pénétration du tréponème dans les couches cutanées et aux troubles qu'il provoque. La question fut étudiée par Hoffmann (1) et par Lipschütz (2), qui constatèrent un appauvrissement très net de l'épiderme et des papilles en cellules pigmentaires dans les régions où les parasites pullulent abondamment. Ces auteurs admettent que le tréponème, soit par sa présence, soit peut-être par l'intermédiaire de ses produits de sécrétion, engendre une résorption du pigment. Lipschütz pense même que, dans certaines conditions, les spirochètes peuvent être la cause d'une hypertrophie pigmentaire, ce qui expliquerait la genèse des anneaux d'hyperpigmentation qui souvent entourent les taches leucodermiques. Cette opinion est certes des plus admissibles, mais, à notre avis, rien ne la démontre d'une façon indiscutable Il serait, en effet, tout aussi plausible d'admettre que ces variations quantitatives du pigment, sont, non pas sous la

(1) Hoffmann, *Die Aetiologie der Syph.*, Berlin, Springer, 1906, p. 23.
(2) Lipschütz, *Dermatolog. Zeitschr.*, 1907, vol. **14**, fasc. II, p. 67.

dépendance de la pullulation des spirochètes, mais sous l'influence des lésions mêmes provoquées par eux. Étant donné que, d'une part, la production du pigment dépend, en grande partie, de l'irrigation sanguine, et que, d'autre part, les vaisseaux sont profondément lésés dans les syphilides, on doit se demander si la leucodermie n'est pas précisément une conséquence de ces altérations vasculaires. De nouvelles recherches sont nécessaires pour élucider définitivement cette question.

### § 4. — Manifestations cutanées du tertiarisme.

L'étude histopathologique des manifestations tertiaires de la peau, tubercules, gommes et syphilides ulcéreuses, a confirmé les données cliniques et expérimentales, ainsi que les résultats fournis par la recherche des tréponèmes sur frottis. En effet, ces manifestations, dont la virulence est faible et même souvent nulle, ne montrent sur coupes que de très rares spirochètes, et cela d'une façon inconstante. Ainsi, pour ce qui a trait aux *gommes*, Doutrelepont et Grouven (1), après de longues recherches, ont fini par déceler quelques tréponèmes autour d'un vaisseau; il s'agissait de lésions gommeuses ulcérées et de parasites montrant des altérations de forme et de colorabilité. Certains de ces microbes étaient peu colorés et paraissaient formés par des granulations disposées en chapelets ; ils rappelaient de la sorte les microorganismes découverts par Bosc dans certaines gommes du foie hérédo-syphilitique.

Plus heureux furent les observateurs qui ont recherché le tréponème dans les *syphilides tertiaires ulcéreuses*, à caractères serpigineux. Parmi eux, citons Hoffmann et Feldmann (2) qui

(1) Doutrelepont et Grouven, *Deutsche med. Woch.*, 1906, n° 23 ; IX^e Congrès de la *Deutsche derm. Gesell.*, 1907, Berne.

(2) Hoffmann et Feldmann, dans Hoffmann, *Die Aetiolog. der Syph.*, 1906, Berlin, Springer, p. 24.

découvrirent quelques spirochètes dans la zone périphérique d'une syphilide cutanée, ainsi que Doutrelepont et Grouven et Blaschko (1). Ce dernier eut l'occasion d'examiner une syphilide serpigineuse à caractères condylomateux chez un malade dont l'infection datait de seize ans. La lésion, intéressant le scrotum, fut biopsiée et traitée par la méthode à l'argent. On retrouva des tréponèmes typiques non pas au niveau même de l'ulcération, mais en son voisinage, dans les parties profondes de l'épiderme, au contact du corps papillaire. Si à ces constatations positives on ajoute celles, moins nettes, de Ritter (2), on voit que le nombre des cas de manifestations tertiaires contenant des tréponèmes décelables sur coupes est infiniment restreint, ce qui concorde avec la rareté des spirochètes révélés par la méthode des frottis, dans des accidents du même ordre (3). Que faut-il en conclure?

Les recherches expérimentales de Finger et Landsteiner, exposées en détail dans la première partie de cet ouvrage, expliquent peut-être cette rareté des parasites dans les manifestations du tertiarisme. Ces recherches prouvent que le caractère particulier de ces manifestations, au point de vue de leur aspect et de leur évolution, ne tient pas tant à la nature du virus, qu'au terrain sur lequel ce virus réussit à se développer. Au cours du tertiarisme, l'immunité acquise de la peau, manifeste dès le premier mois qui s'écoule après le début du chancre, subit des modifications d'intensité, se traduisant par le mode particulier dont l'organisme réagit à l'égard du spirochète. Inoculé avec du virus « primaire », le syphilitique tertiaire fait au point d'inoculation, un tubercule, une gomme, ou une syphilide ulcéreuse, au lieu d'un chancre ou d'une papule. Dès lors, on peut admettre qu'au cours du tertiarisme et grâce à cette modification du terrain, un tout petit nombre

(1) Blaschko, *Med. Klinik*, 1906, n° 35.

(2) Ritter, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 41, p. 2004.

(3) Nous n'insisterons pas ici sur les nombreuses constatations négatives recueillies à ce sujet.

de tréponèmes engendrent des altérations cutanées plus profondes que le chancre ou les papules, mais moins virulentes que ces accidents de la période primaire et secondaire. Tandis que l'organisme neuf réagit par un syphilome et ne s'oppose nullement à la pullulation des spirochètes, chez les tertiaires au contraire, la réaction se traduit par une gomme ou un ulcère, et la multiplication des microbes se fait moins facilement. De là la rareté des parasites spiralés dans les lésions tertiaires et la faible virulence de ces accidents.

## § 5. — Ganglions lymphatiques et lymphangite.

Queyrat et Levaditi (1) n'ont pas décelé le tréponème dans les coupes d'une *lymphangite* dorsale du pénis, correspondant à un syphilome primaire datant de vingt-neuf jours, mais des résultats positifs ont été enregistrés par Ehrmann (2) et par Hoffmann (3). Ce dernier découvre des spirochètes typiques non seulement dans la lumière d'un gros vaisseau lymphatique du prépuce, mais aussi dans la paroi vasculaire, entre les cellules endothéliales. Le tissu conjonctif infiltré et les faisceaux musculaires renfermaient également des parasites.

C'est surtout dans les *ganglions* hypertrophiés correspondant au chancre que l'on a le plus souvent découvert le *Treponema pallidum* sur coupes. Levaditi et Queyrat (*loc. cit.*) examinèrent trois glandes lymphatiques extirpées chez des malades dont le chancre datait de trente, trente-neuf et soixante-quinze jours, et ne décelèrent le spirochète que dans un seul cas. Il s'agissait de très rares parasites contenus dans la lymphe coagulée d'un vaisseau lymphatique central dilaté. Ces constatations furent confirmées par

(1) Queyrat et Levaditi, *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux.* Séance du 30 mars 1906, p. 325.

(2) Cité d'après Hoffmann (Voy. nº 3).

(3) Hoffmann, *Die Aetiologie der Syphilis*, 1906, Berlin, Springer, p. 24.

Thibierge, Ravaut et Le Sourd (1), par Versé (2) et par Mucha et Scherber (3) ; mais c'est à Hoffmann et Beer (4) que l'on doit une description détaillée de la distribution des tréponèmes dans les ganglions. Ces observateurs ont examiné un ganglion inguinal extirpé au cours de la seconde période d'incubation et un autre excisé chez un malade syphilitique depuis six mois et demi ; voici les altérations constatées :

La capsule est épaissie et montre une infiltration périvasculaire constituée par des éléments mononucléaires. Les follicules et les centres germinatifs sont hypertrophiés et riches en macrophages, les vaisseaux sanguins montrent un épaississement de leur paroi et une lumière rétrécie par suite du gonflement de l'endothélium. Les tréponèmes, assez rares au niveau de la capsule et des sinus, sont plus nombreux dans le tissu trabéculaire, où ils longent les fibrilles conjonctives. On en rencontre également dans les canaux lymphatiques, tandis que les follicules en sont dépourvus ; ce n'est que la zone périphérique de ces follicules qui contient de très rares parasites.

En somme, *rareté relative des tréponèmes dans les glandes lymphatiques*, malgré l'hypertrophie et l'induration des ganglions régionaux, si communes dans la syphilis acquise. Le fait s'explique facilement, si l'on tient compte de la richesse des ganglions en macrophages et de l'importance de la phagocytose dans la destruction du spirochète de Schaudinn et Hoffmann.

## § 6. — Lésions spécifiques des organes.

Il existe un contraste frappant entre l'énorme quantité de tréponèmes constatés dans les organes des hérédo-syphi-

(1) THIBIERGE, RAVAUT et LE SOURD, *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux.* Séance du 6 avril 1906.

(2) VERSÉ, *Med. Klinik*, 1906, n^os^ 24-26.

(3) MUCHA et SCHERBER, *Wien. klin. Woch.*, 1906, n° 6.

(4) HOFFMANN et BEER, *Deutsche med. Woch.*, 1906, n° 22.

litiques, et la rareté des spirochètes découverts dans les viscères d'individus ayant succombé au cours de l'évolution de la syphilis acquise. Tandis que dans la grande majorité des cas, chez le nouveau-né issu de générateurs syphilitiques, pas un tissu ne se montre dépourvu de parasites, au contraire très rares sont les observations de syphilitiques adultes ayant fourni des résultats positifs. Jusqu'à présent, et malgré de nombreuses recherches, on n'a réussi à déceler le spirochète que dans *les capsules surrénales*, dans la *paroi de l'aorte* atteinte *d'aortite spécifique* et peut-être dans certaines *gommes du foie*.

La présence des tréponèmes dans les *gommes hépatiques* fut constatée par Schaudinn (1) qui en rencontra quelques exemplaires dans la zone périphérique, au contact des tissus sains. Malheureusement, ce savant ne put donner d'autres détails sur cette importante constatation (Hoffmann). L'observation reste isolée, car, si Versé (2) décèle « un spirochète peu typique, à trois ondulations » dans la région marginale d'une gomme du foie, ni Bertarelli et Volpino (3), dans plusieurs cas, ni Levaditi sur le matériel provenant du service de M. Brissaud, ne purent confirmer le fait avancé par Schaudinn.

L'existence de tréponèmes typiques dans les tuniques de l'*aorte syphilitique* est parfaitement établie à l'heure actuelle par les recherches de Reuter (4). Cet auteur eut l'occasion de pratiquer la nécropsie d'un individu mort brusquement et sur lequel on ne put recueillir aucun renseignement. Il constata les lésions caractéristiques de l'aortite spécifique de Heller, lésions qui avaient déterminé l'obstruction presque complète de l'aorte. Le cœur ne présentait qu'une légère hypertrophie de sa musculature. Sur des coupes d'aorte im-

(1) Schaudinn, cité d'après Hoffmann, *Die Aetiolog. der Syphilis*, 1906, Berlin, Springer, p. 25.

(2) Versé, *Mediz. Klinik*, 1906, n^os 24-26.

(3) Bertarelli et Volpino, *Centralb. für Bakteriolog*, 1906, vol. **41**, fasc. I, p. 74.

(4) Reuter, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 16, p. 778; *Zeitschr. für Hyg.*, 1906, vol. **54**, p. 49.

prégnées à l'argent, il révéla des spirochètes dans la tunique interne, disséminés parmi les fibrilles conjonctives ou disposés dans les fentes lymphatiques. Les parasites existaient également au niveau d'un foyer de ramollissement et étaient par endroits agglutinés. Pas de tréponèmes dans les autres organes. Sur le pénis, une cicatrice indiquait la place probable d'un ancien chancre syphilitique (1).

Ces données furent confirmées par Benda (2) qui décela dans la tunique adventitielle de l'aorte syphilitique, des spirochètes, les uns régulièrement ondulés, les autres en état de transformation granuleuse. La nature tréponémique des filaments spiralés décrits et figurés par Benda, ne laisse aucun doute, comme l'un d'entre nous a pu s'en assurer en examinant les préparations de ce savant. Toutefois, l'existence du microbe de la vérole au niveau des lésions syphilitiques des vaisseaux, ne paraît pas être fréquente, ce qui d'ailleurs se comprend, puisqu'il s'agit d'altérations chroniques, riches en tissu cicatriciel et d'où les parasites ont pu disparaître depuis longtemps. En effet, ni Buschke et Fischer (3), ni Versé (4) n'ont enregistré des résultats positifs au cours de leurs recherches qui concernent des lésions spécifiques intéressant surtout les artères cérébrales.

Nous devons à Jacquet et Sézary (5) la découverte du tréponème dans les *capsules surrénales* d'un syphilitique ayant succombé en pleine période secondaire. L'observation concerne un individu de soixante-six ans ayant présenté de l'asthénie, et qui éprouvait de violentes douleurs dans la région lombaire et dans les membres inférieurs. Le malade présentait une pigmentation accentuée de la peau ; il suc-

(1) Les préparations de Reuter ont été examinées par Schaudinn, qui en donne une description détaillée dans un travail publié, après la mort de ce savant, par les soins de Hartmann et Prowazek.

(2) Benda, Cité d'après Hoffmann.

(3) Buschke et Fischer, *Berl. klin. Woch.*, 1906, n^os^ 13.

(4) Versé, *Mediz. Klinik*, 1906, n^os^ 24-26.

(5) Jacquet et Sézary, *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux* Séances du 23 mars 1906 et du 1^er^ février 1907.

comba à la suite d'une attaque d'apoplexie. La nécropsie révéla une hypertrophie des capsules surrénales, qui étaient dures et sclérosées. Microscopiquement, elles présentaient une infiltration nodulaire riche en lymphocytes et une prolifération du pigment. Les tréponèmes, en assez grand nombre, existaient au niveau de la couche fasciculée; suivant la description des auteurs, « ils siégaient à l'intérieur des cellules ou hors d'elles et formaient des amas dans les mailles conjonctives ; on en voyait peu dans les vaisseaux. Ils n'étaient pas tous franchement spiralés; un assez grand nombre étaient comme *étirés* et *granuleux* » (Jacquet et Sézary). Il fut impossible de déceler des parasites en spirale ni dans la couche médullaire de la capsule, ni dans les autres viscères et les trois syphilomes du scrotum.

En résumé, il s'agit d'un syphilitique ayant montré des phénomènes addisoniens et dont les capsules surrénales étaient fortement lésées. Il est remarquable de constater la présence de tréponèmes précisément dans l'organe le plus atteint par le processus spécifique.

Cependant, une question reste à élucider : c'est la cause de cette rareté des spirochètes dans les viscères des individus morts en pleine évolution de la vérole (1). On ne saurait incriminer la méthode à l'argent, car la même technique appliquée à l'étude de l'hérédo-syphilis donne des résultats pour ainsi dire parfaits. On ne peut non plus invoquer les conditions défectueuses dans lesquelles on pratique ordinairement les nécropsies ; en effet, on a réussi à déceler de très nombreux parasites chez des nouveau-nés nécropsiés vingt-quatre et quarante-huit heures après la mort. Pour nous, le fait ne peut être interprété que de deux façons : d'abord, par l'intervention des microbes de putréfaction ou d'infection secondaire, ensuite par la résistance qu'opposent les tissus adultes au développement du spirochète. Il est

(1) Levaditi a examiné sans succès la plupart des organes de deux syphilitiques ayant succombé en pleine infection.

certain que les microorganismes étrangers gênent la pullulation du tréponème, comme le prouve l'étude histologique du chancre, laquelle montre sa rareté ou son absence au niveau même de l'ulcération, là où ces microorganismes abondent. D'un autre côté, il est hors conteste que la richesse en tréponèmes des organes des nouveau-nés doit être en partie attribuée à l'absence de toute immunité naturelle chez des êtres n'ayant pas encore achevé leur développement. Il se peut, en effet, que chez l'adulte, il existe un certain état réfractaire des tissus, très faible, mais cependant suffisant pour s'opposer efficacement à une multiplication trop abondante du parasite de la vérole dans l'intimité de ces tissus. En résumé, si l'on se rapporte aux données microbiologiques et expérimentales, on doit admettre que le microbe de Schaudinn existe effectivement dans certains organes des syphilitiques adultes (moelle osseuse, rate); mais il y est trop rare pour qu'il soit possible de le déceler par les procédés d'investigation dont on dispose actuellement (1).

(1) Rappelons que, d'après les recherches de Marie et Lavaditi, de Marinesco, et de Queyrat et Feuillée (*Bulletin de la Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 30 mars 1906), les tréponèmes n'ont pas été observées dans les lésions nerveuses de la *parasyphilis* (*tabes* et *paralysie générale*).

# CHAPITRE III

## HÉRÉDO-SYPHILIS

### § I. — Placenta et cordon. Testicule et ovaire. Mécanisme de la transmission héréditaire de la syphilis.

1° *Placenta*. — Schaudinn (1) et Paschen (2) ont été les premiers à constater la présence des tréponèmes sur coupes de placenta appartenant à des enfants hérédo-syphilitiques. Ils les ont décelés autour des vaisseaux des villosités du placenta fœtal et n'en ont retrouvé ni dans le chorion, ni dans le délivre des mort-nés macérés. Depuis, le fait a été confirmé par bon nombre d'auteurs, entre autres par Ménétrier et Rubens-Duval (3), par Wallich et Levaditi (4) et par Nattan-Larrier et Brindeau (5), qui ont précisé l'histologie pathologique du placenta syphilitique dans ses rapports avec le spirochète.

Ménétrier et Rubens-Duval eurent l'occasion d'examiner le placenta d'un enfant ayant présenté une vraie septicémie à spirochètes, mais dont les organes n'étaient pas profondément lésés. Les tréponèmes étaient nombreux dans les vaisseaux des villosités, très rares au contraire dans le placenta maternel. De leur côté, Wallich et Levaditi les recherchèrent

(1) Schaudinn, *Arbeit. aus dem Kaiserl. Gesundheitsatmte*, 1907, vol. **26**, fasc. I, p. 11.

(2) Paschen, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 13, p. 622.

(3) Ménétrier et Rubens-Duval, *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*; ref. dans *La Presse médicale*, 1906, n° 1, p. 7.

(4) Wallich et Levaditi, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1906, vol. **60**, p. 191 ; *Ann. de Gynécologie*, février 1906.

(5) Nattan-Larrier et Brindeau, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie* 1906, vol. **60**, p. 181.

dans treize placentas d'hérédo-syphilitiques. Il s'agissait de deux cas de syphilis maternelle, de deux observations de vérole paternelle et de neuf cas de spécificité cliniquement bien établie. Un seul des rejetons examinés offrait des lésions et contenait des tréponèmes dans ses organes. Or,




Fig. 31. — Tréponèmes dans la villosité d'un placenta hérédo-syphilitique. (*D'après une préparation de* Wallich et Levaditi.)

c'est précisément dans ce seul cas que les auteurs décelèrent le parasite de Schaudinn et Hoffmann dans les tissus placentaires.

C'est dans les villosités du placenta fœtal qu'on peut mettre en évidence le plus grand nombre de spirochètes. Ces derniers sont disposés « soit en plein tissu muqueux, soit au contact des capillaires villeux ; un certain nombre d'entre eux se trouvent entre les cellules de la couche de Langhans, sous le syncitium » (fig. 31).

Mais la paroi épaissie des *vaisseaux*, expansions intra-placentaires du cordon, renferme également des tréponèmes (fig. 32). Les parasites « sont disposés d'une façon concentrique entre les fibres conjonctives et musculaires de la

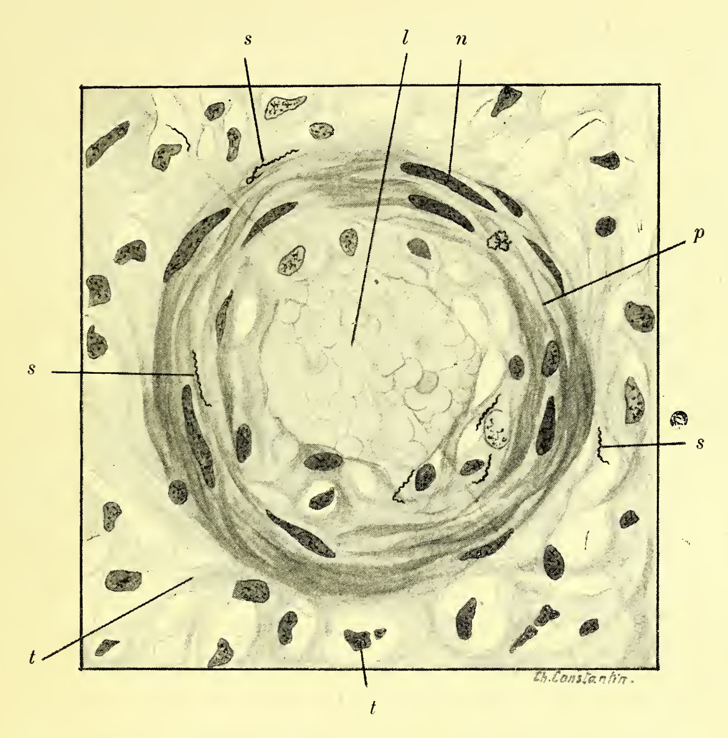



Fig. 32. — Tréponèmes dans la paroi d'un vaisseau intra-placentaire. (*D'après une préparation de* Wallich et Levaditi.)

*l*, lumière vasculaire ; *p*, paroi vasculaire ; *t*, tissu placentaire ; *n*, couche musculaire ; *s*, tréponèmes.

paroi vasculaire », et entrent parfois en contact intime avec l'endothélium de la tunique interne. Parmi ces parasites, on en trouve qui ont conservé leur aspect habituel, et d'autres qui, enroulés sur eux-mêmes, forment des boucles plus ou moins irrégulières.

Ces faits et les constatations rapportées par Nattan-

Larrier et Brindeau (1), Mucha et Scherber (2), Radaeli (3), Hübschmann (4), Doutrelepont (5), Simmonds (6), Dohi (7), etc., montrent que le placenta fœtal des enfants présentant des lésions hérédo-syphilitiques, renferme des tréponèmes décelables sur coupes. Ces parasites furent d'ailleurs retrouvés même dans le placenta d'enfants mort-nés et macérés (Mucha et Scherber).

En est-il de même du *placenta maternel*? Les observations de Wallich et Levaditi (*loc. cit.*) montrent que le spirochète réussit également à l'envahir. Il s'y développe cependant d'une façon moins intense que dans les villosités fœtales, car les auteurs n'ont décelé que « de très rares parasites disposés entre les grosses cellules de la caduque, notamment dans les piliers de cette caduque qui pénètrent dans l'intérieur du placenta » ; jamais ils n'en ont découvert dans les lacunes maternelles. Quelques chercheurs, entre autres Hübschmann (*loc. cit.*) et Dohi (*loc. cit.*), ont confirmé cette pénétration du spirochète dans la caduque, tout en insistant sur le contraste entre la quantité de parasites contenus dans les villosités et celle renfermée dans la portion maternelle du placenta. Certains d'entre eux ont même remarqué l'envahissement du protoplasma des grosses cellules de la caduque par le tréponème.

L'ensemble de ces constatations permet de conclure que *le tréponème pâle, dès qu'il réussit à infecter le rejeton et à se multiplier dans ses organes, pénètre également dans les tissus placentaires.* Il les envahit en suivant les ramifications du cordon et pullule surtout dans la portion fœtale du

(1) Nattan-Larrier et Brindeau, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1906, vol. **60**, p. 181.

(2) Mucha et Scherber, *Wiener klin. Woch.* 1906, n° 6.

(3) Radaeli, *Lo Sperimentale*, 1906, vol. **60**, fasc. III, p. 397.

(4) Huebschmann, *Berl. klin. Woch.*, 1906, n° 24.

(5) Doutrelepont, *Sitzungsbericht. der Niederrhein. Gesellsch. zu Bonn.* Séance du 19 février 1906.

(6) Simmonds, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 27.

(7) Dohi, *Centralb. für Bakteriolog.*, 1907, vol. **44**, fasc. III, p. 246.

délivre. Son existence au niveau du placenta maternel, si l'on tient compte de la rareté des parasites dans cette région, paraît être tout accidentelle ; elle semble due au transport de quelques spirochètes par les cellules migratrices des villosités.

2° **Cordon.** — Si la recherche du tréponème dans les *membranes* n'a donné que des résultats négatifs (Mohn), par contre on a rencontré assez fréquemment ce microbe dans le *cordon* des placentas appartenant à des rejetons hérédo-syphilitiques. Nous citerons parmi les observateurs qui ont recueilli des faits positifs, Hübschmann (1), Bab (2), Simmonds (3), Ritter (4) et Dohi (5). Ils sont tous d'accord pour affirmer que les spirochètes montrent une prédilection marquée pour les éléments vasculaires, en particulier pour la veine ombilicale. Les parasites y pullulent abondamment, surtout dans la couche adventitielle de la veine (Mohn) (6), où ils provoquent une infiltration leucocytaire plus ou moins accentuée. Cependant, il n'est pas rare d'en déceler de libres, flottant à l'intérieur des vaisseaux, comme on peut s'en assurer en examinant la figure 33 qui représente une coupe de cordon.

De même que pour le placenta, il y a lieu d'admettre que les tréponèmes contenus dans le cordon sont de provenance fœtale et non pas maternelle. Leurs rapports intimes avec les vaisseaux et le fait qu'ils n'ont été retrouvés que dans le cordon d'enfants porteurs de lésions spécifiques riches en spirochètes, prouvent suffisamment l'origine fœtale de l'infection tréponémique du délivre (Mohn). Il est probable que le fœtus, infecté par voie spermatique ou

(1) Huebschmann, *Berl. klin. Woch.*, 1906, n° 24.
(2) Bab, *Deutsche med. Woch.*, 1906, n° 48.
(3) Simmonds, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 27.
(4) Ritter, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 41.
(5) Dohi, *Centralb. für Bakteriolog.*, 1907, vol. **44**, fasc. III, p. 246.
(6) Mohn, *Zeitschr. für Geburtshilfe und Gynäkol.*, 1906, vol. **59**, p. 263 ; *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 47.

placentaire, suivant que la syphilis est d'origine paternelle ou maternelle, devient lui-même une source de virus. Il ensemence à son tour le cordon et le placenta, ce qui explique suffisamment, à notre avis, l'abondance exceptionnelle des parasites dans les parties fœtales du délivre et au niveau des vaisseaux ombilicaux.




Fig. 33. — Tréponèmes dans la veine du cordon. (*D'après une préparation de* Roché).

3° ***Testicule et ovaire***. — Il nous a paru indiqué d'examiner ici la question de la présence du tréponème dans le testicule et l'ovaire des hérédo-syphilitiques ; les constatations qui s'y rapportent pourront, en effet, servir à résoudre le problème de la transmission héréditiare de la vérole. Nous ne possédons actuellement aucune notion sur les rapports qui existent entre le parasite de Schaudinn et les cellules germinatives des syphilitiques adultes. Soit que le nombre des nécropsies d'individus ayant succombé

en pleine syphilis acquise ait été trop restreint, soit que la rareté extrême des parasites rende ce genre de recherches difficile, jamais on n'a réussi à découvrir des tréponèmes dans l'ovaire, le testicule ou le sperme de ces individus. Force nous est donc de discuter le problème en nous basant sur des faits recueillis chez les hérédo-syphilitiques.

En ce qui concerne le *testicule*, il est impossible de préciser les rapports entre le spirochète et les spermatozoïdes, la spermatogenèse n'étant qu'ébauchée chez les très jeunes enfants. Toutefois, on a souvent rencontré le microbe de la vérole dans le testicule des hérédo-syphilitiques, parfois en contact intime avec les éléments épithéliaux qui tapissent les canaux glandulaires. Ainsi, Feuillée (1), examinant l'organe séminal d'un enfant mort-né issu d'une mère spécifique, trouva des spirochètes dans la lumière des vaisseaux, dans le tissu conjonctif et les cellules fusiformes qui séparent les tubuli ; ces parasites étaient absents dans les canaux glandulaires eux-mêmes.

Des constatations analogues ont été recueillies par Bab (2), Sakurane (3) et surtout par Fouquet (4). De plus, ces auteurs ont insisté sur la présence de tréponèmes typiques dans les canaux spermatiques, en rapport intime avec les éléments épithéliaux.

Malgré les objections que soulèvent, à juste raison, des constatations recueillies chez des êtres n'ayant pas encore atteint leur complet développement et dont la fonction spermatogénique n'est qu'ébauchée, nous conclurons que *le spirochète est capable de se développer dans le testicule et d'envahir les canaux spermatiques*. Il reste à préciser si ce microorganisme peut infecter le spermatozoïde déjà formé, question des plus importantes au point de vue de la

(1) Feuillée, *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*. Séance du 9 mars 1906.
(2) Bab, *Deutsche med. Woch.*, 1906, n° 48.
(3) Sakurane, *Arch. für Dermat. u. Syph.*, 1906, vol. **82**, fasc. II, p. 227.
(4) Fouquet, *Soc. d'Obstétrique de Paris*. Séance du 17 janvier 1907.

transmission paternelle de la vérole. De nouvelles recherches sont nécessaires pour élucider cette question.

La découverte du tréponème dans l'*ovule* des hérédo-syphilitiques appartient à Hoffmann et Wolters (1) et à Levaditi et Sauvage (2), qui, indépendamment les uns des autres et presque en même temps, ont publié des faits démonstratifs à ce sujet. Ainsi, Hoffmann et Wolters examinent l'ovaire d'un fœtus mort-né au septième mois de la grossesse et décèlent des spirochètes non seulement dans la paroi des vaisseaux et le stroma conjonctif, mais aussi dans le protoplasma des ovocytes.

Voici, d'autre part, quelques détails sur l'observation de Levaditi et Sauvage :

L'enfant, âgé de trente jours, issu d'une mère syphilitique, présentait à la nécropsie (3), un foie silex et des capsules surrénales hypertrophiées ; ces organes contenaient de nombreux spirochètes. Dans l'ovaire, sain en apparence, les parasites existaient au niveau du stroma conjonctif et dans le protoplasma des ovules. Les *tréponèmes intra-ovulaires* (Voy. fig. 34) ont conservé leur aspect habituel, ou bien se sont enroulés sur eux-mêmes pour former des boucles irrégulières. *Ces parasites entortillés sont le plus souvent contenus dans des vacuoles protoplasmiques situées près du noyau.*

« D'autres follicules de Graff, atteints d'atrésie, montrent des ovocytes réduits de volume, en état de dégénérescence granuleuse et une prolifération des cellules folliculaires. Des tréponèmes droits ou entortillés existent dans le protoplasma de ces ovules atrésiés » (Levaditi et Sauvage). Les auteurs insistent également sur la présence de spirochètes dans l'épithélium germinatif qui tapisse les cordons de Valentin-Pflüger et dans les cellules granuleuses des follicules de Graff.

(1) Wolters et Hoffmann, dans Hoffmann, *Die Aetiologie der Syphilis*, Berlin, Springer, 1906.

(2) Levaditi et Sauvage, *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 1906, vol. **143**, p. 559.

(3) L'autopsie fut pratiquée quelques heures après la naissance. Les organes contenaient, au moment où ils furent fixés, des tréponèmes vivants et mobiles.

Ces faits, confirmés dans la suite par Bab (1), complètent les constatations de Magalhaès (2) et Simmonds (3) concernant la présence de spirochètes dans l'*ovaire* (tissu conjonctif et vaisseaux), et permettent de formuler quelques considérations




Fig. 34. — Tréponèmes dans l'ovule (*hérédo-syphilis*).

au sujet de la pénétration des tréponèmes dans les éléments germinatifs femelles.

Tout d'abord ils démontrent l'existence d'analogies étroites entre le *Treponema pallidum* d'une part, et deux autres espèces de spirochètes pathogènes, le *Spirochæta gallinarum* (Marchoux et Salimbeni) et le *Sp. Duttoni*, d'autre part. En effet, R. Koch (4), en examinant les œufs de l'*Ornythodorus*

(1) Bab, *Berlin. med. Gesellsch.*, 13 mars 1907 ; *Berlin. klin. Woch.*, 1907, n° 12.
(2) Magalhaès, *Do Treponema pallidum.* Thèse de Rio de Janeiro, 1906.
(3) Simmonds, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 27.
(4) R. Koch, *Deutsche med. Woch.*, 1905, n° 47.

*moubata* Murray (Syn. *Orn. savignii*, var. *cæca* Neumann), ectoparasite transmetteur de la *Tick-fever* ou fièvre récurrente africaine, a constaté que le spirochète de Dutton envahit les ovules et assure ainsi l'infection des larves d'*Ornythodorus*. D'un autre côté, Levaditi et Manouélian (1) ont vu que le spirille de la poule pénètre, chez les animaux atteints de septicémie brésilienne, dans l'œuf, et en particulier dans le vitellus. Il semble donc que la faculté d'infecter les cellules germinatives femelles, soit une propriété commune à plusieurs espèces de spirochètes pathogènes. C'est là, très probablement, une des causes qui rendent si fréquente la transmission héréditaire du tréponème.

Ensuite, et tout en tenant compte de ce que ces constatations se rapportent à des nouveau-nés hérédo-syphilitiques et non à des spécifiques adultes, nous devons admettre que *le tréponème pâle est capable d'envahir activement le follicule de Graff et de pénétrer dans le protoplasma de l'ovocyte*. Il reste à savoir si les ovules infectés sont, dans la suite, fécondables et s'ils peuvent, une fois fécondés, évoluer normalement. A notre avis, le fait n'est pas impossible, puisqu'il a été démontré que les œufs de l'*Ornythodorus*, contaminés par le *Sp. Duttoni*, germent et donnent naissance à des larves qui contiennent le virus et qui sont capables de le transmettre, sitôt qu'elles ont achevé leur cycle évolutif. S'il en est ainsi, nous devons entrevoir *la possibilité d'une transmission de la syphilis maternelle au rejeton, par l'intermédiaire de l'ovule*, en dehors de toute infection placentaire évoluant pendant la grossesse (Levaditi et Sauvage).

Quoi qu'il en soit, les données acquises sur la présence et la distribution du tréponème dans le placenta, le cordon, l'ovule et le testicule des hérédo-syphilitiques, permettent d'envisager de la façon suivante le mécanisme de la transmission héréditaire de la vérole :

(1) Levaditi et Manouélian, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, vol. **20**, p. 592.

Conclusions. — En ce qui concerne l'origine exclusivement *paternelle* de la syphilis, elle ne peut s'expliquer que par la présence du virus dans le sperme. Si l'expérimentation (Finger et Landsteiner) a démontré que chez le syphilitique adulte, la sécrétion séminale peut être infectante, par contre aucune constatation microscopique ne précise actuellement les relations qui peuvent exister entre le spermatozoïde et le tréponème. Tout ce que l'étude des hérédo-syphilitiques nous a montré, c'est que le parasite réussit à se développer dans la glande séminale et qu'il entre en contact avec les éléments épithéliaux qui tapissent les canaux séminifères. Mais, ni l'examen des frottis, ni celui des coupes, n'a pu révéler un seul tréponème dans le liquide séminal ou dans les éléments spermatiques des spécifiques adultes. Les rapports entre ce microorganisme et le sperme restent donc à préciser.

Le mode de transmission *maternelle* de la vérole nous apparaît plus clairement. Il est incontestable que la principale voie que suivent les spirochètes pour passer de l'organisme de la mère à celui du rejeton, est la *voie placentaire* ou *sanguine*. En effet, nous avons vu que le tréponème, au cours de la période secondaire, circule dans le sang et que le torrent circulatoire transporte ce microbe d'un organe à l'autre, et des tissus profonds vers le revêtement cutané. Nous avons constaté d'autre part, que le spirochète réussit à se développer dans le placenta et qu'il existe même dans la portion maternelle du délivre. Si l'on ajoute à cela sa prédilection pour les parois vasculaires et la facilité avec laquelle il traverse ces parois, on est conduit à admettre la possibilité de son passage du sang maternel dans le système circulatoire fœtal, au niveau même du placenta.

Un autre mode de transmission est celui qui fait intervenir l'*infection de l'ovule*. Le parasite s'étant déjà développé dans l'organisme de la mère, réussit à envahir le protoplasma de l'ovocyte et à s'y conserver longtemps, sans toutefois porter atteinte à la vitalité de l'ovule. Un tel ovocyte infecté

est encore capable d'être fécondé par un spermatozoïde sain et donner naissance à un embryon portant en lui le germe de la vérole. Cet embryon, contaminé *ab ovo*, cesse de vivre dès que l'infection spirochétienne atteint un certain degré et subit le phénomène de la macération, si commun dans l'hérédo-syphilis.

En faveur de ce mode de transmission ovulaire de la vérole, plaide la facilité avec laquelle le tréponème pénètre dans l'ovocyte en apparence sain. Toutefois, nous venons de voir les restrictions qu'il y a lieu de faire à ce propos. Il en résulte que de nouvelles recherches sont nécessaires pour pouvoir considérer comme définitivement démontrée l'intervention exclusive de l'ovule dans le transport héréditaire du virus syphilitique.

### § 2. — Foie.

Les altérations hérédo-syphilitiques de la glande hépatique varient suivant l'évolution de l'infection spécifique chez le rejeton. Lorsque le processus infectieux est suffisamment intense pour provoquer la mort du fœtus avant la naissance, ou dans les quelques jours qui suivent l'accouchement, les altérations sont diffuses et, en général, n'aboutissent pas à la sclérose de l'organe. Au contraire, lorsque l'enfant porteur de manifestations spécifiques, vit quelques semaines ou quelques mois, la glande hépatique montre des modifications profondes. Elle s'hypertrophie, devient dure et jaunâtre et offre l'aspect bien connu du *foie silex*. La quantité des tréponèmes et leur distribution dans le parenchyme glandulaire, diffèrent sensiblement suivant que l'on se trouve en présence d'une *hépatite interstitielle diffuse*, d'un *foie silex*, ou de *gommes hépatiques*. Nous décrirons séparément ces trois aspects de la syphilis hépatique du nouveau-né.

Dans la forme *aiguë*, les altérations interstitielles, relativement légères, sont représentées par une accumulation d'éléments mononucléaires, lymphocytes et gros macrophages,

dans les espaces qui séparent les trabécules hépatiques. L'hyperplasie du tissu conjonctif n'est accentuée qu'autour de certains espaces portes ; là, ce tissu est œdématié et plus riche en cellules. Le système vasculaire montre, dans la plupart des cas, une dilatation marquée intéressant les vaisseaux portes

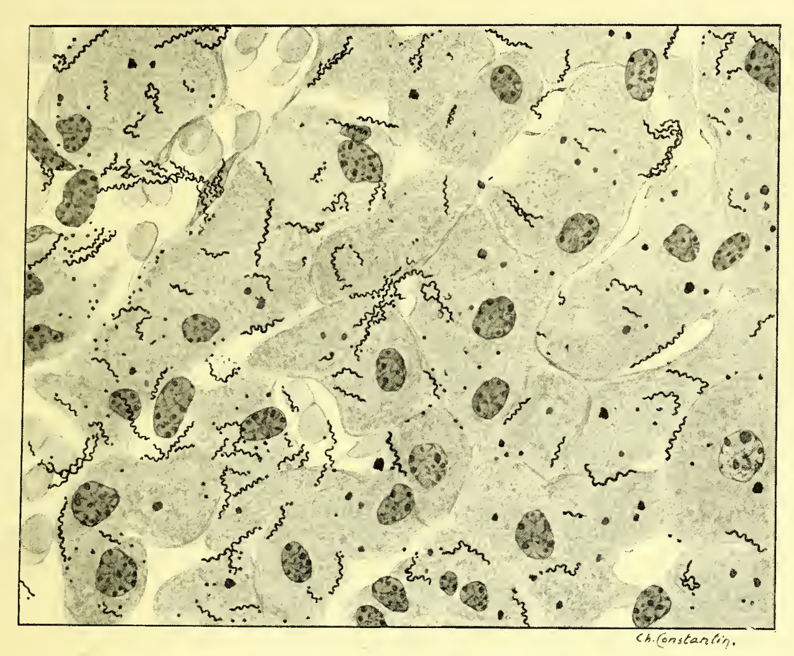



Fig. 35. — Coupe de foie hérédo-syphilitique.

et surtout les veines sus-hépatiques. Enfin, il n'est pas rare de constater une agglomération de grains pigmentaires dans les cellules avoisinant certains espaces portes (Levaditi) (1).

Le nombre des tréponèmes que l'on rencontre dans cette forme relativement légère et diffuse de syphilis hépatique, varie d'un cas à l'autre. Chez certains hérédo-syphilitiques la quantité de parasites est véritablement considérable, comme on peut le voir sur la figure 35. Chaque champ du microscope en renferme des centaines, ce qui rend presque impossible la

(1) Levaditi, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, vol. **20**, p. 41.

description précise des rapports entre les parasites et les éléments hépatiques. Cependant, dans certaines régions, on peut constater que la plupart des microbes en spirale sont disposés entre les cellules glandulaires, au contact même de la paroi des capillaires intralobulaires. Dans d'autres cas, les spirochètes sont sensiblement moins nombreux. Pour les rencontrer, il faut examiner les zones hépatiques qui entourent les vaisseaux, surtout là où la pigmentation des cellules est plus accentuée. Quoi qu'il en soit, on peut résumer de la façon suivante la topographie des tréponèmes dans le tissu hépatique :

Les spirochètes entrent en contact intime avec les cellules glandulaires. Comme l'un de nous l'a constaté le premier (1), *ces parasites ne sont pas simplement accolés au protoplasma de ces cellules*, *mais pénètrent également dans ce protoplasma.* Cette disposition intracellulaire du tréponème, quoique moins nette que dans le foie silex (Voy. p. 324), est cependant incontestable. Les microorganismes spiralés montrent, de plus, une fréquence manifeste au niveau des *foyers d'infiltration interstitielle* dont nous avons parlé plus haut. Toutefois, ce fait, que nous avons observé fréquemment au cours de nos recherches, ne paraît pas être constant. En effet, Buschke et Fischer (2) n'ont pas remarqué l'accumulation des tréponèmes au voisinage des gommes miliaires, et Versé (3) insiste tout particulièrement sur leur rareté au centre de ces foyers nodulaires. Il y a donc une certaine contradiction entre nos constatations et celles des auteurs cités, mais elle disparaît dès que l'on tient compte de l'intervention des phagocytes comme agents destructeurs du parasite de la vérole. Comme nous l'avons déjà fait remarquer, les spirochètes se détruisent à l'intérieur des leucocytes mononucléaires (*macrophages*) et des globules blancs polynucléaires (*micro-*

(1) Levaditi, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1905, vol. **59**, p. 342.

(2) Buschke et Fischer, *Arch. für Dermat. u. Syphilis*, 1906, vol. **82**, fasc. I, p. 63.

(3) Versé, *Mediz. Klinik.*, 1906, nos 24-26.

*phages*). Il est donc très probable que dans la première phase du processus, les tréponèmes provoquent un appel des lymphocytes vers leurs foyers de pullulation. Toutefois, ces cellules ne réussissent pas à détruire ces parasites sitôt qu'elles se trouvent en leur présence, et l'examen histologique montre




Fig. 36. — Tréponèmes dans la paroi d'une veine sus-hépatique.

alors une accumulation de spirochètes au niveau des îlots inflammatoires. Par contre, plus tard, lorsque la phagocytose et la destruction des tréponèmes ont pu s'effectuer, on ne révèle à ce niveau que de très rares microorganismes, témoin les constatations négatives de Buschke et Fischer et de Versé.

*Le microbe de la syphilis se développe abondamment dans la*

*paroi des vaisseaux hépatiques et au voisinage immédiat de ces vaisseaux.* Ce fait, établissant une analogie étroite entre les altérations spécifiques du foie des spécifiques héréditaires et les manifestations cutanées et muqueuses de la syphilis acquise, a été décrit par l'un de nous (Levaditi, *loc. cit.*) et confirmé par de nombreux auteurs. La figure 36 montre la topographie des tréponèmes au niveau d'une veine sus-hépatique dans un cas d'infection aiguë de la glande biliaire. Les parasites s'infiltrent dans le tissu conjonctif de la paroi veineuse et se disposent, pour la plupart, parallèlement aux fibrilles. De plus, ils s'insinuent entre les éléments endothéliaux de la tunique interne et arrivent au contact même du plasma sanguin. Plus on s'éloigne des vaisseaux, plus les microbes deviennent rares, et on ne les retrouve alors qu'isolés, dissociant les cellules glandulaires.

La faculté qu'a le parasite de s'insinuer entre les endothéliums explique la facilité avec laquelle il envahit la *lumière des vaisseaux.* Il est fréquent, en effet, de découvrir des tréponèmes libres flottant dans le plasma, parmi les hématies et les globules blancs. Buschke et Fischer (*loc. cit.*), Versé (1), Gierke (2) ont confirmé ce fait établi par Levaditi.

On doit reconnaître cependant que le nombre des parasites contenus dans les canaux vasculaires est assez restreint et contraste avec leur extrême abondance dans la paroi même des vaisseaux et le parenchyme hépatique. Cette constatation prouve que « *si la voie que suivent les tréponèmes pour se déplacer d'un organe à l'autre, est celle de la circulation sanguine, il n'en est pas moins vrai que le sang n'est pas le milieu que ces microorganismes choisissent de préférence pour se développer* » (Levaditi) (3). Cela ressort de leur rareté relative à l'intérieur des vaisseaux, rareté qui contraste avec le caractère septicémique des autres spirilloses de l'homme.

(1) Versé, *Med. Klinik.*, 1906, nos 24-26.
(2) Gierke, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 9.
(3) Levaditi, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, vol. 20, p. 41.

et des animaux (fièvre récurrente, septicémie des poules, etc.). Au contraire, il semblerait plutôt que le tréponème pâle quitte rapidement la lumière des canalicules sanguins pour se fixer dans leur paroi et s'y multiplier abondamment.

La figure 37 précise la situation des spirochètes contenus



Fig. 37. — Tréponèmes libres dans la lumière d'une veine sus-hépatique.

dans la lumière d'une veine sus-hépatique. Quant à la figure 38, elle montre que les tréponèmes intravasculaires peuvent être situés assez loin de la paroi. Nous l'avons reproduite pour répondre à l'objection formulée par certains auteurs, à savoir que les parasites décelés au milieu des globules rouges seraient entraînés artificiellement de la paroi vers le contenu vascu-

laire, par le rasoir du microtome. Cette figure montre qu'un groupe de trois spirochètes existe au centre même d'une veine sus-hépatique, au point indiqué par la flèche *a*, c'est-à-dire très loin de la paroi. Il est difficile d'admettre dans ces conditions, que la présence intravasculaire du microbe de Schaudinn soit due à un artifice de préparation.

Une autre constatation intéressante, est l'existence de

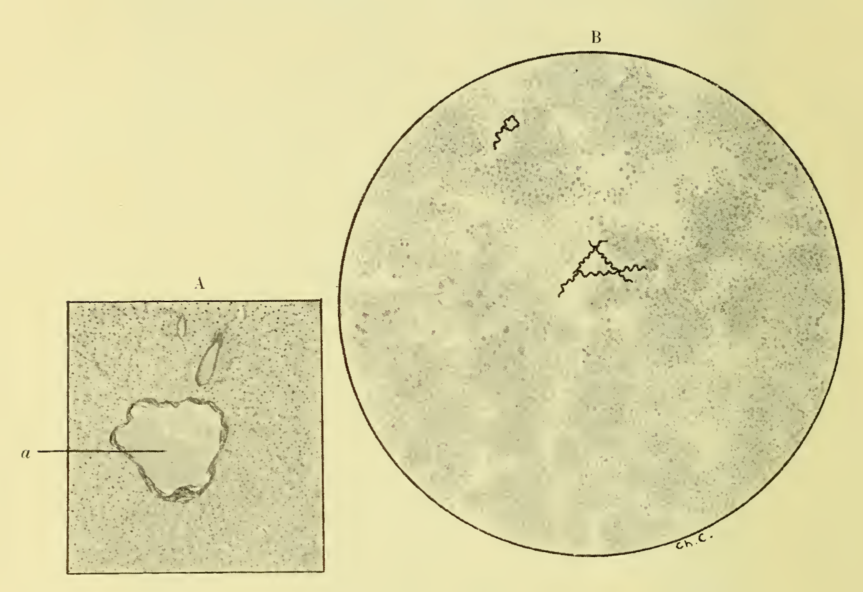



Fig. 38. — Tréponèmes dans une veine sus-hépatique: *A* (*petit grossissement*). La flèche *a* indique l'emplacement des tréponèmes dans la veine sus-hépatique; *B*, groupe de spirochètes intravasculaires (*fort grossissement*).

vraies *colonies de tréponèmes* dans le foie hérédo-syphilitique. Comme l'un de nous l'a observé (Levaditi, *loc. cit.*), il n'est pas rare de retrouver dans des cas d'hépatite interstitielle diffuse, une disposition des parasites en gros amas, disposition fréquente vers les parties terminales de certains vaisseaux hépatiques. Ces amas, qui rappellent ceux que l'on a décelés dans la spirillose des poules et dont l'existence, dans le foie des syphilitiques héréditaires, fut confirmée par Feuillée (1) et par

(1) Feuillée, *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, 1906, vol. **23**, p. 275.

Dohi (1), représentent des centres de pullulation. De leur pourtour partent en irradiant, des spirochètes isolés qui s'insinuent entre les cellules hépatiques du voisinage (fig. 39).

Dans la forme *chronique* de l'hérédo-syphilis, les lésions scléreuses de la glande biliaire sont infiniment plus marquées.



Fig. 39. — Colonie de tréponèmes dans un cas d'hépatite hérédo-syphilitique aiguë.

Dans certaines régions du foie, cette sclérose est diffuse et relativement peu prononcée ; dans d'autres points, au contraire, elle est très marquée et ne s'atténue qu'au voisinage immédiat des espaces portes. « Là, les cellules ont conservé, jusqu'à un certain point, leur aspect normal ; elles sont emprisonnées par groupes de quatre à dix dans des nids formés par des travées conjonctives riches en éléments fibroblastiques et

(1) Dohi, *Centralbl. für Bakteriolog.*, 1907, vol. **44**, fasc. III, p. 246.

en lymphocytes. Plus on s'éloigne des espaces portes, plus le tissu conjonctif devient dense ; il finit par anéantir totalement les cellules nobles, qui ne sont plus représentées que par des unités réduites de volume, irrégulières, véritablement dégénérées. Au centre même des foyers scléreux, il existe une nécrobiose complète de tous les éléments figurés,

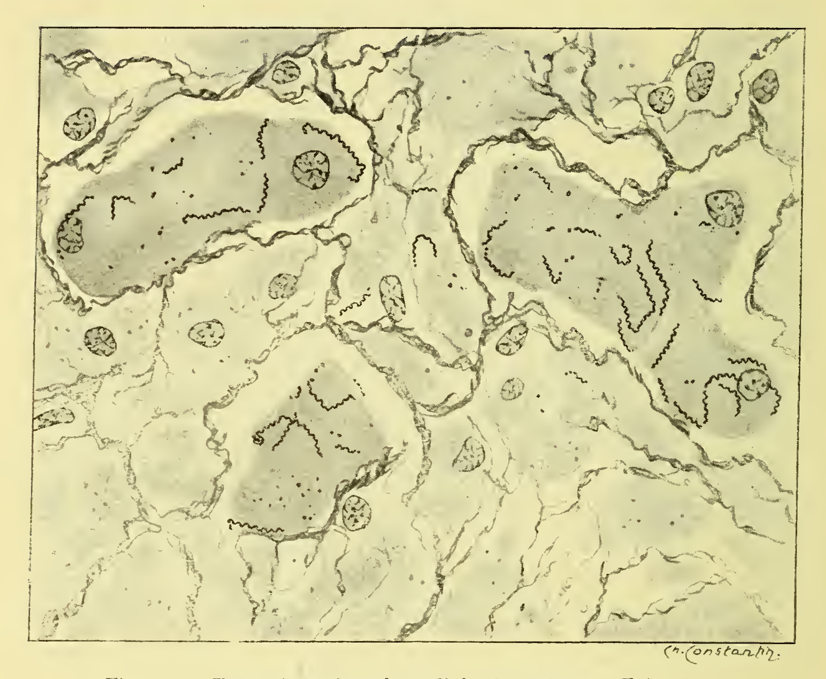


Fig. 40. — Tréponèmes dans les cellules hépatiques. (*Foie silex.*)

dont les noyaux apparaissent comme fragmentés et hyperchromatiques » (Levaditi, *loc. cit.*). Cette description des lésions caractéristiques du *foie silex* reproduit les altérations constatées par l'un de nous chez un hérédo-syphilitique âgé de près de trois mois (*syphilis héréditaire tardive*), issu de père spécifique. Elle correspond à ce que l'on rencontre habituellement chez les enfants qui ont pu résister un temps suffisamment long à l'infection.

En général, le foie silex est extrêmement riche en tréponèmes. Nous possédons des préparations où ces parasites se

rencontrent par milliers, surtout autour des vaisseaux et au niveau des bandes de tissu scléreux qui traversent la glande hépatique. Ils suivent fidèlement les fibrilles et s'infiltrent dans les espaces lymphatiques. Mais c'est surtout au voisinage des îlots de cellules hépatiques qu'apparaissent les rapports intimes entre le tréponème et les éléments glandulaires. « Chaque îlot cellulaire est parsemé d'un nombre de spirochètes pouvant varier de 10 à 15. Un examen attentif permet de constater que *la plupart des parasites sont logés dans le protoplasma des cellules hépatiques*. Ils traversent ce protoplasma dans tous les sens et ceux qui sont disposés à la périphérie de la cellule, longent avec une certaine régularité le bord cellulaire » (Levaditi). La figure 40 met en évidence cette présence intracellulaire des tréponèmes.

Le phénomène de la pénétration du spirochète dans les éléments nobles, fut confirmé par la plupart des auteurs qui ont étudié l'histologie pathologique de l'hérédo-syphilis, entre autres par Gierke (1), Paschen (2) et Radaeli (3). Toutefois, d'autres savants n'ont pas pu s'assurer suffisamment de son exactitude et ont considéré l'existence intraprotoplasmique du microbe comme possible, voire même probable, mais non absolument certaine. Tel est du moins l'avis de Buschke et Fischer (4) et de Sakurane (5). Sans insister sur cette question, qui sera envisagée ailleurs, nous rappellerons que les constatations de Gierke (*loc. cit.*) ont dissipé tous les doutes à ce sujet. En effet, cet observateur eut l'idée d'examiner la topographie du spirochète, non plus sur coupes, mais sur des préparations faites en dissociant sur lame des fragments de foie préalablement imprégnés à l'argent. Il réussit ainsi à déceler des tréponèmes dans le proto-

(1) Gierke, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 9; *Centralbl. für Bakteriolog.*, 1907, vol. **44**, p. 348.

(2) Paschen, *Deutsche med. Woch.*, 1906, n° 5.

(3) Radaeli, *Giorn. Ital. delle malattie veneree*, 1906, fasc. II, p. 151.

(4) Buschke et Fischer, *Arch. für Dermat. u. Syphilis*, 1906, vol. **82**, fasc. I, p. 63.

(5) Sakurane, *Arch. für Dermat. u. Syphilis*, 1906, vol. **82**, fasc. II, p. 227.

plasma de cellules hépatiques absolument isolées, par conséquent dans des conditions qui ne permettaient plus d'objecter que ces parasites seraient accolés à la surface de ces cellules.

Dans des cas d'hérédo-syphilis, assez rares d'ailleurs, on peut rencontrer des *gommes* du foie offrant l'aspect de formations arrondies, blanchâtres et dures, situées au centre ou à la surface de la glande hépatique. Depuis la découverte du tréponème, ces gommes furent examinées, au point de vue histologique et microbiologique, par Babès et Mironesco (1), par Bosc (2), par Buschke et Fischer (*loc. cit.*) et par nous-même. Il s'agit de foyers circonscrits, dont le centre est complètement nécrosé et qui sont entourés d'une zone de réaction inflammatoire. Suivant Bosc, les gommes visibles à l'œil nu proviennent d'une fusion de plusieurs foyers gommeux microscopiques. La lésion, considérée au début de son évolution, ne diffère nullement de celle qui caractérise le chancre ou la papule ; mais au lieu de se résorber, comme cela a lieu pour le syphilome primaire, elle se caséifie en partie ou en totalité. Bosc pense que cette caséification des tissus gommeux est attribuable à la pullulation des tréponèmes, qui provoque l'asphyxie des éléments cellulaires.

En outre de ces altérations, nous rappellerons celles que Dohi (3) a décrites sous le nom de *lésions inflammatoires localisées* et qu'il a rencontrées dans un cas d'hérédo-syphilis à évolution plutôt chronique. Ces lésions, mentionnées déjà antérieurement par Gulecke (4) et par Kokubo (5), se présentent macroscopiquement, comme des taches jaune grisâtre, de la grosseur d'une tête d'épingle et répandues irrégulièrement dans le tissu hépatique. Elles consistent en une accumulation de leucocytes polynucléaires, le centre des foyers étant atteint de

(1) Babès et Mironesco, *Berl. klin. Woch.*, 1906, n° 34, p. 1119.

(2) Bosc. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1906, vol. **58**. Séance du 17 février, p. 340.

(3) Dohi, *Centralb. für Bakteriolog.*, 1907, vol. **44**, fasc. III, p. 246.

(4) Guleke, *Virch. Archiv*, vol. **173**, p. 519.

(5) Kokubo, *Centralb. für allg. Pathol.*, 1903, p. 666 (cité d'après Dohi).

nécrose de coagulation. D'après Dohi, les tréponèmes sont plutôt rares au niveau de ces gommes miliaires du foie.

Enfin, mentionnons l'existence des spirochètes dans les *canalicules* et la *vésicule biliaire*, ainsi que dans la *bile* des syphilitiques héréditaires. Buschke et Fischer (1) ont décelé ces parasites dans l'épithélium qui tapisse les conduits biliaires intra-hépatiques et leurs constatations ont été confirmées par Schlimpert. De son côté, Versé (2) découvre le tréponème dans la paroi de la vésicule biliaire, cependant que Fouquet (3) l'observe dans celle du *canal cystique* et dans la bile même. Les microorganismes spiralés sont disposés le long des épithéliums cylindriques qui tapissent la vésicule, ou bien sont logés dans les cryptes glandulaires (Fouquet).

Rappelons également que, d'après Fouquet (*loc. cit.*), on peut constater dans certains foies hérédo-syphilitiques des lésions de *périhépatite*, consistant en une prolifération vasculaire et en un épaississement du tissu conjonctif de la capsule de Glisson. Des tréponèmes assez nombreux furent décelés au niveau de cette capsule.

## § 3. — Rate.

Bertarelli et Volpino (4) ont été les premiers à découvrir le spirochète de Schaudinn et Hoffmann dans la rate des nouveau-nés hérédo-syphilitiques. D'après les constatations recueillies par ces savants, la distribution des tréponèmes dans le tissu splénique serait plutôt irrégulière; toutefois, il résulte des recherches de Levaditi (5), et de Levaditi et Sauvage (*loc. cit.*), que la topographie de ces parasites offre des caractères d'une constance remarquable.

(1) Buschke et Fischer, *Deutsche. med. Woch.*, 1906, n° 1.
(2) Versé, *Mediz. Klinik.*, 1906, n^os^ 24-26.
(3) Fouquet, *Soc. d'obstétrique de Paris.* Séance au 17 janvier 1907.
(4) Bertarelli et Volpino, *Centralb. für Bakteriolog.*, 1905, vol. **40**, fasc. I, p. 56.
(5) Levaditi, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, vol. **20**, p. 41.

Levaditi examine sur coupes quatre rates appartenant à des rejetons atteints de syphilis héréditaire et décèle trois fois des spirochètes plus ou moins nombreux. Voici la description qu'il donne de l'un de ces cas, que l'on peut considérer comme typique :

« Pas de lésions histologiques de l'organe, sauf un épaississement de la tunique interne des vaisseaux folliculaires. Les tréponèmes sont en assez grand nombre ; ils sont disposés soit en pleines lacunes spléniques, soit autour de gros vaisseaux. *Cette disposition périvasculaire indique la pénétration des parasites par la voie sanguine* (voy. fig. 41). On peut s'en convaincre lorsqu'on voit que la paroi conjonctive et l'endothélium de certaines artérioles intrafolliculaires sont farcies de tréponèmes, lesquels deviennent d'autant plus rares que l'on s'éloigne davantage du vaisseau. Çà et là on découvre des spirochètes libres dans la lumière des vaisseaux sanguins. »

Depuis, ces constatations ont été confirmées par Versé (1), Buschke et Fischer (2), Radaeli (3), Feuillée (4), Gierke (5) et d'autres, de sorte que, à l'heure actuelle, on peut résumer de la façon suivante la distribution du spirochète de Schaudinn dans l'organe splénique :

*D'une façon générale, la rate renferme sensiblement moins de tréponèmes que le foie et les autres tissus.* C'est là un fait digne d'être retenu, car il permet de préciser le rôle de cet organe comme agent destructeur des spirochètes. Il a été établi, en effet, à la suite des recherches de Metchnikoff (6), de Cantacuzène (7), de Levaditi (8) et de Levaditi et Manouélian, que la disparition critique des spirochètes dans la septicémie des poules, la fièvre récurrente d'Europe et la *Tick-fever*, est due à une destruction phagocytaire de ces spirochètes

(1) Versé, *Med. Klinik*, 1906, nos 24-26.

(2) Buschke et Fischer, *Arch. für Dermat. u. Syphilis*, 1906, vol. **82**, fasc. I, p. 63.

(3) Radaeli, *Giorn. Ital. delle malattie veneree e della pelle*, 1906, fasc. II, p. 151.

(4) Feuillée, *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 9 mars 1906, p. 275.

(5) Gierke, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 9.

(6) Metchnikoff, *Virchow's Arch.*, vol. **109**, p. 176.

(7 Cantacuzène, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, vol. **13**, p. 529.

(8) Levaditi, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, vol. **18**, p. 129 ; — Levaditi et Manouélian, mêmes *Annales*, 1906, vol. **20**, p. 593.

s'opérant dans la rate. Les leucocytes polynucléaires dans la fièvre récurrente et la *Tick-fever* (Metchnikoff et R. Koch), les macrophages dans la septicémie brésilienne et la spirillose des oies (Sacharoff), englobent, au cours de la crise, un grand nombre de spirochètes et les détruisent par voie de digestion intraprotoplasmique. Un processus analogue s'opère

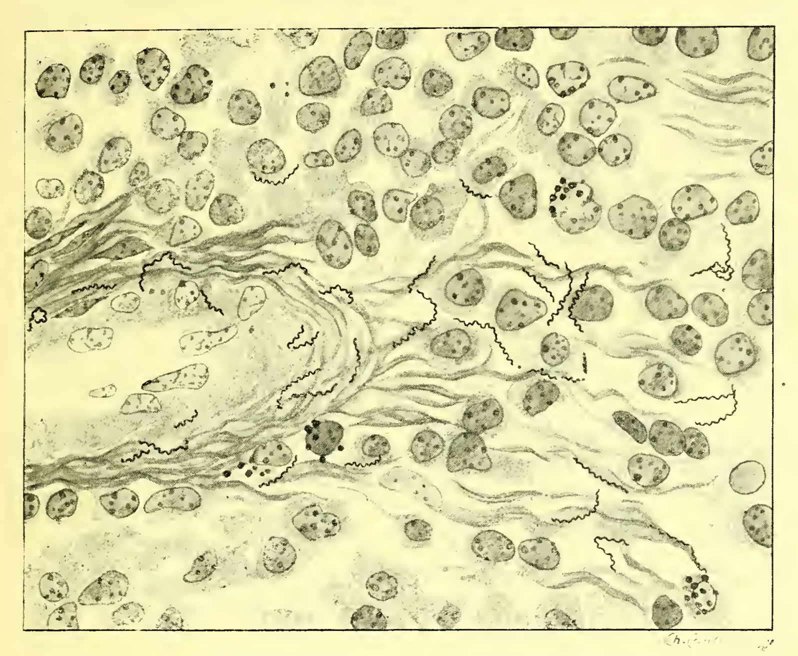


Fig. 41. — Tréponèmes autour d'un vaisseau folliculaire de la rate.

dans la rate au cours de l'hérédo-syphilis, processus qui aboutit souvent à l'appauvrissement de l'organe splénique en tréponèmes. Nous avons constaté non seulement ce contraste entre la teneur en parasites du foie et de la rate, mais aussi la phagocytose de ces parasites par certains macrophages spléniques. Ce sont, en général, de grosses cellules mononucléaires logées dans les lacunes et qui contiennent, en plus des débris d'hématies, des spirochètes dégénérés, inclus dans des vacuoles protoplasmiques. Nous reviendrons plus loin sur l'importance de ces phagocytes dans

la destruction des tréponèmes au cours de l'hérédo-syphilis.

Un autre fait digne d'attention est la prédominance du microbe de la vérole au niveau des vaisseaux situés au centre des follicules spléniques et dans les travées conjonctives de la rate. Confirmé par Sakurane (1), Dohi (2), et par Buschke et Fischer, ce fait, que l'on peut rapprocher de la présence des spirochètes libres à l'intérieur des artères spléniques, montre bien que la pénétration de ces parasites dans la rate s'opère par la voie sanguine. Enfin, d'après Dohi (*loc. cit.*) et Sakurane (*loc. cit.*), les tréponèmes réussissent aussi à envahir la *capsule splénique*, où on les retrouve disposés le long des faisceaux conjonctifs.

## § 4. — Poumon.

Le poumon des hérédo-syphilitiques offre des altérations dont l'intensité varie d'un cas à l'autre. Assez légères, lorsque l'infection spirochétienne aiguë et généralisée amène rapidement la mort du nouveau-né, elles peuvent revêtir un caractère d'extrême gravité chez les syphilitiques héréditaires atteints de *pneumonie blanche*. Nous examinerons à part les lésions caractéristiques de cette forme spéciale de pneumonie ; pour le moment, nous exposerons les modifications que l'on constate le plus habituellement dans le poumon au cours de la vérole héréditaire.

Les *alvéoles pulmonaires*, rarement indemnes, sont soit dilatés et emphysémateux, soit remplis d'un exsudat albumino-fibrineux, riche en éléments figurés. On y décèle des cellules mononucléaires (endothéliums alvéolaires desquamés) et des leucocytes polynucléaires plus ou moins dégénérés. Les tréponèmes envahissent fréquemment les alvéoles ; ils sont tantôt isolés et libres (3), comme on peut

(1) Sakurane, *Arch. für Dermat. u. Syphilis*, 1906, vol. **82**, fasc. II, p. 227.

(2) Dohi, *Centralb. für Bakteriolog.*, 1907, vol. **44**, fasc. III, p. 246.

(3) Parmi ces tréponèmes intra-alvéolaires, on en retrouve qui sont dégénérés, transformés en éléments variqueux ou arrondis (Levaditi, *loc. cit.*).

le voir sur la figure 42, tantôt agglomérés en amas (Dohi, *loc. cit.*), tantôt enfin inclus dans les globules blancs à noyau polymorphe. C'est à l'intérieur de ces alvéoles que Gierke (1) put constater la plus belle phagocytose du microbe de Schaudinn. Le globule blanc apparaît comme farci de parasites qui s'entassent en pelotons serrés au sein du protoplasma. D'après



Fig. 42. — Tréponèmes libres dans un alvéole pulmonaire.

Gierke (*loc. cit.*), ces tréponèmes englobés par les polynucléaires, ne paraissent pas altérés ; il n'en est pas de même de ceux phagocytés par les macrophages dans la pneumonie blanche (Levaditi, Voy. p. 334). A noter également la pénétration du parasite de la syphilis dans les cellules endothéliales qui tapissent la paroi alvéolaire, constatée par Radaeli (2).

(1) Gierke, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 9; *Centralbl. für Bakteriolog.*, 1907, vol. **44**, p. 348.

(2) Radaeli, *Giorn. Ital. delle malattie. veneree*, 1906, fasc. II, p. 151.

Mais c'est surtout au niveau de cette paroi, au contact même des capillaires alvéolaires et dans le tissu conjonctif qui entoure l'alvéole, qu'on retrouve le plus grand nombre de parasites. Il ressort des recherches faites par l'un de nous en collaboration avec Salmon (1), que les spirochètes sont en rapport intime avec les capillaires, dont ils suivent fidèlement les ondulations ; ils sont accolés aux endothéliums, mais ne semblent pas envahir la lumière même de ces capillaires.

Les gros *vaisseaux* pulmonaires et le tissu fibreux qui les entoure, sont également un lieu de prédilection pour la pullulation du microbe de Schaudinn. On le décèle d'ailleurs dans la lumière de ces vaisseaux (Dohi), ce qui se comprend facilement, si l'on tient compte de la présence de ce microorganisme dans les veines sus-hépatiques (Levaditi) et dans le sang du cœur.

Quant aux *bronches*, elles sont le plus souvent entourées d'une multitude de spirochètes qui s'insinuent entre les faisceaux conjonctifs de la paroi [Levaditi, Paschen (2)]. L'épithélium cylindrique, dont la prolifération est parfois très marquée, se détache en partie de cette paroi et prend part, en même temps que les leucocytes polynucléaires arrivés par voie de diapédèse, à la formation d'un exsudat dont la richesse en tréponèmes peut être considérable. Il résulte des observations de Levaditi et Salmon, de Versé, de Simmonds (3), de Gierke (4), etc., que les spirochètes entrent en rapport intime avec les épithéliums qui tapissent la paroi des bronches. D'après l'un de nous, « ces parasites s'infiltrent entre les cellules épithéliales et pénètrent même dans leur protoplasma, en se dirigeant de la profondeur vers la surface. Arrivés au voisinage de leur extrémité ciliée, ils s'incurvent pour former un arc dont la concavité correspond à la partie basale de ces cel-

(1) Levaditi et Salmon, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1905, vol. **59**, p. 465.

(2) Paschen, *Deutsche med. Woch.*, 1906, n° 10.

(3) Simmonds, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 27.

(4) Gierke, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 9.

lules ». Cette disposition est représentée dans la figure 43.

Quant aux spirochètes contenus dans l'exsudat bronchique, ils sont soit libres, soit inclus dans les leucocytes à noyaux polymorphes. Parmi les parasites phagocytés, on en retrouve qui sont dégénérés, variqueux et qui ont subi une transformation granuleuse plus ou moins accentuée.



Fig. 43. — Tréponèmes dans l'épithélium d'une bronche et dans l'exsudat bronchique.

De ce fait que le tréponème est capable d'envahir la lumière des bronches et se trouve ainsi incorporé dans l'exsudation bronchique, découle une conclusion qui pourrait offrir quelque intérêt au point de vue pratique : c'est l'infectiosité possible de l'expectoration des malades atteints de manifestations spécifiques du poumon. Toutefois, cette virulence des crachats, rendue probable par les constatations microscopiques, ne semble pas avoir une grande importance au point de vue

prophylactique, car, d'une part, les nouveau-nés n'expectorent pour ainsi dire pas, et que, d'autre part, les manifestations spécifiques à localisation pulmonaire sont extrêmement rares chez l'adulte.

*Pneumonie blanche.* — La distribution des parasites dans les lésions de la pneumonie blanche fut étudiée par




Fig. 44. — Phagocytose des tréponèmes dans la *pneumonie blanche.*

Schaudinn (1) et par Levaditi (*loc. cit.*). Les recherches de Landsteiner (2) avaient déjà montré que les tréponèmes existent en grand nombre dans les poumons des hérédo-syphilitiques atteints de cette affection ; nos observations, faites ultérieurement, ont permis de résumer de la façon suivante les relations entre les spirochètes et les altérations

(1) Schaudinn, *Arb. aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1907, vol. **26**, fasc. I, p. 11.
(2) Landsteiner, *Gesellsch. der Aerzte in Wien*, décembre 1905.

caractéristiques de la pneumonie blanche des syphilitiques héréditaires :

« A un faible grossissement, on remarque que le poumon est uniformément atélectasié. Les vaisseaux sont dilatés et gorgés de sang, les alvéoles aplatis ou remplis d'un exsudat riche en cellules. Un fort grossissement permet de constater que le tissu conjonctif périvasculaire est épaissi et infiltré par des petits mononucléaires ; çà et là ce tissu est le siège d'une hémorragie assez accentuée. Les alvéoles contiennent des gros macrophages à noyau rond ou lobé, quelques polynucléaires et des hématies.

« Les spirochètes, en grand nombre, sont disposés autour des gros vaisseaux, s'infiltrent le long des fibres conjonctives et abondent dans les alvéoles pulmonaires. *La grande majorité des parasites intra-alvéolaires sont phagocytés par les grosses cellules mononucléaires qui remplissent ces alvéoles* (Voy. fig. 44). Certains de ces macrophages renferment jusqu'à cinq et six tréponèmes irréguliers et plus ou moins *dégénérés*. Leur dégénérescence se traduit par la déformation des ondulations et par la production de renflements le long du filament spirillien ou à l'une de ses extrémités, d'où l'aspect variqueux des spirochètes intracellulaires. A un stade plus avancé, ils apparaissent comme fragmentés et finissent par se transformer en granulations dont la forme est variable et qui retiennent l'argent d'une façon intense » (Levaditi).

Il s'agit donc d'une accumulation de macrophages dans les alvéoles pulmonaires et d'une phagocytose intense du tréponème. Cette phagocytose semble être particulière à la pneumonie blanche. Elle a été rencontrée également par Schaudinn (*loc. cit.*), qui insiste sur la présence de spirochètes dans les cellules mononucléaires qui envahissent les alvéoles. Cependant, certains observateurs, entre autres Schaudinn et surtout Versé (1), hésitent à considérer ces

(1) Versé, *Mediz. Klinik*, 1906, n$^{os}$ 24-26.

éléments mononucléaires comme de vrais macrophages, c'est-à-dire des cellules mésodermiques arrivées par voie de diapédèse. Ils leur attribuent une nature plutôt épithéliale et pensent que ces éléments ne sont que des cellules alvéolaires proliférées et desquamées. Tel n'est pourtant pas notre avis. Ce qui nous fait considérer ces cellules comme de véritables macrophages, ce sont les recherches expérimentales de Tchistowitch qui ont montré que chez les animaux de laboratoire, les phagocytes mononucléaires des alvéoles pulmonaires ne diffèrent en rien de ceux du sang. De plus, si, avec Schaudinn et Versé, on attribuait à ces éléments une origine épithéliale, on devrait admettre que les tréponèmes ont pénétré activement dans leur protoplasma et qu'ils n'ont pas été phagocytés, les épithéliums étant, à peu d'exceptions près, dépourvus de propriétés phagocytaires. Or, contrairement à ce qui se passe dans les cellules du foie, des capsules surrénales ou bien des glandes cutanées, où l'on voit les spirochètes conserver leur forme et leur colorabilité, les parasites englobés par les macrophages du poumon montrent toute une série d'altérations régressives. Ils sont soumis, au sein du protoplasma, à une digestion qui aboutit à leur destruction complète ; cette destruction est d'ailleurs précédée par toute une série de métamorphoses, telle la transformation en granules analogues aux *granulations de Pfeiffer* du vibrion cholérique.

Il nous reste à rappeler en quelques mots les *gommes* que l'on rencontre, assez rarement d'ailleurs, dans le poumon des hérédo-syphilitiques. Leurs caractères histologiques et la topographie des tréponèmes correspondent à ceux des gommes du foie. Ainsi, Schaudinn (1) décrit des processus gommeux ressemblant microscopiquement aux abcès de la dysenterie amibienne et constitués par des cellules détruites et des leucocytes polynucléaires dégénérés. Au centre, on ne décèle

(1) Schaudinn, *Arbeit. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte,* 1907, vol. **26**, fasc. I, p. 11.

presque pas de parasites, tandis qu'à la périphérie, riche en tissu conjonctif, ils existent en grand nombre. Rappelons que Babès et Mironesco (*loc. cit.*) ont donné une description détaillée de ces gommes pulmonaires, dont la *pauvreté en tréponèmes* paraît être un des signes caractéristiques.

## § 5. — Appareil digestif.

1° ***Estomac et intestin.*** — Chez les hérédo-syphilitiques examinés par Versé (1), l'*estomac* ne montrait que des lésions assez légères, consistant en une dilatation des vaisseaux et en une infiltration de la muqueuse et de la sous-muqueuse par des cellules mononucléaires. Les tréponèmes existaient en grand nombre, surtout au niveau de la *muscularis mucosæ* ; par contre, ils étaient assez rares dans la muqueuse même et dans l'épithélium glandulaire. Versé insiste sur la présence d'une réaction mononucléaire autour des foyers de pullulation des spirochètes et sur leur pénétration dans les vaisseaux de la paroi stomacale.

La distribution des tréponèmes dans l'*intestin* est, suivant Versé (*loc. cit.*), semblable à celle que l'on rencontre dans l'estomac. Ici aussi le microbe se multiplie de préférence au niveau de la *muscularis mucosæ* et autour des canalicules sanguins. Il n'est pas rare de rencontrer ces microorganismes dans les épithéliums glandulaires, spécialement dans les cellules à mucus. Particulièrement intéressante est, d'après Versé, la dégénérescence du tréponème dans les foyers d'infiltration embryonnaire dont est parsemée la couche musculaire de l'intestin. Au centre de ces foyers, formés en grande partie par des leucocytes mononucléaires, l'examen ne révèle, en effet, que des parasites altérés, ayant une ou deux ondulations, variqueux et granuleux. Cette dégénérescence contraste avec le parfait état des tréponèmes situés loin de ces nodules.

(2) Versé, *Mediz. Klinik*, 1906, nos 24-26.

*Elle démontre le rôle efficace des réactions leucocytaires dans la défense contre l'infection spirochétienne.*

Le *méconium* des fœtus syphilitiques peut contenir, d'après Simmonds (1), des quantités prodigieuses de tréponèmes. Cet auteur découvrit des parasites disposés en amas dans le méconium d'un macéré et insista sur l'élimination abondante du spirochète par la voie intestinale. C'est là une constatation importante, car peut-être pourrait-on appliquer l'examen du contenu intestinal au diagnostic de l'infection syphilitique du nouveau-né.

2° ***Pancréas***. — Les lésions du pancréas chez les hérédo-syphilitiques, varient sensiblement d'un cas à l'autre. Si dans les observations communiquées par Gierke (2) et par Buschke et Fischer (3), ces lésions étaient assez légères et se bornaient à quelques infiltrations leucocytaires, au contraire, chez les rejetons examinés par Hübschmann (4) et par Versé (*loc. cit.*), le pancréas était profondément altéré. Ainsi, Hübschmann décrit des foyers inflammatoires ressemblant à des gommes miliaires dans le tissu conjonctif proliféré et riche en éléments cellulaires. La glande est, pour ainsi dire, étranglée par le tissu scléreux, les acini sont réduits de volume (Versé). Les tréponèmes abondent dans les bandes conjonctives qui séparent les nids épithéliaux, tout en étant très rares au niveau des corpuscules de Langerhans et des cellules glandulaires. Toutefois, il semble que lorsque les altérations du pancréas s'accentuent, les parasites tendent à devenir moins nombreux et peuvent même disparaître totalement. Versé, en particulier, a insisté sur l'absence d'un rapport direct entre la quantité des tréponèmes et l'intensité des lésions du pancréas hérédo-syphilitique.

(1) Simmonds, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 27.

(2) Gierke, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 9.

(3) Buschke et Fischer, *Arch. für Dermat. u. Syph.*, 1906, vol. **82**, fasc. I, p. 63.

(4) Huebschmann, *Berl. klin. Woch.*, 1906, n° 24.

## § 6. — Appareil urinaire.

Le *rein* est, au cours de l'hérédo-syphilis, moins atteint que la plupart des autres organes. Ainsi, Levaditi (*loc. cit.*) n'observe que les signes d'une légère néphrite épithéliale, tandis que Buschke et Fischer, Radaeli, Hübschmann découvrent, surtout au niveau de l'écorce rénale, des infiltrations discrètes formées par des éléments mononucléés. Les tréponèmes varient en nombre, suivant le cas, sans qu'il y ait toutefois parallélisme absolu entre la quantité de parasites et la gravité des lésions microscopiques (Gierke).

On décèle les spirochètes dans le tissu conjonctif, autour des vaisseaux et aussi au niveau des glomérules et des canalicules excréteurs. Pour ce qui concerne les *tubuli*, l'un de nous a insisté sur *la présence des tréponèmes dans l'épithélium* qui les tapisse, de même que dans leur lumière. Ce fait, confirmé par Schaudinn (1), Radaeli, Buschke et Fischer, Dohi, etc., permet de saisir le mécanisme de la pénétration du parasite dans l'urine, et est important au point de vue de l'élimination du microbe de la vérole par cette voie. On sait, grâce aux constatations recueillies par la méthode des frottis, que ce microbe peut apparaître dans l'urine au cours de la syphilis acquise, surtout chez les spécifiques présentant des lésions du rein (albuminurie). D'un autre côté, les recherches faites par Fouquet (2), par Hübschmann, par Gierke (3) et par Sakurane (4) sur coupes imprégnées à l'argent, ont montré que le spirochète envahit les glomérules, qu'il pénètre dans les cellules qui tapissent la capsule de Bowman et qu'on le retrouve fréquemment dans le réseau glomérulaire. C'est donc au niveau de ces glomérules et aussi des analicules contournés que les tréponèmes réussissent à

(1) Schaudinn, *Arbeit. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*, 1907, vol. **26**, fasc. I, p. 11.

(2) Fouquet, *Bull. de la Soc. d'Obstétrique de Paris*, séance du 17 janvier 1907.

(3) Gierke, *Münch. med. Woch.*, 1906, nº 9.

(4) Sakurane, *Arch. für Dermat. u. Syph.*, 1906, vol. **82**, fasc. II, p. 227.

pénétrer dans l'urine, après avoir traversé l'endothélium vasculaire et les cellules sécrétantes des tubuli.

## § 7. — Cœur. Muscles et os.

***Cœur.*** — Buschke et Fischer (1) d'une part, Simmonds (2) et Danziger (3) d'autre part, ont décrit chez les hérédo-syphilitiques des lésions de *myocardite* riches en spirochètes. Dans le cas de Buschke, il s'agit d'une myocardite interstitielle caractérisée macroscopiquement par la présence de foyers blanc grisâtre sur coupe et jaunes à la surface, parsemés irrégulièrement dans le myocarde. Au microscope, on constate que ces foyers sont constitués par des infiltrations de cellules rondes, les fibres musculaires étant œdématiées et plus ou moins dégénérées. Ces lésions sont provoquées par la pullulation des tréponèmes qui envahissent le tissu conjonctif, les espaces qui séparent les fibres musculaires et le pourtour des capillaires. Les parasites sont très rares ou absents en dehors de ces foyers de myocardite (Buschke et Fischer).

***Muscles et os.*** — Si la présence du tréponème au niveau des *muscles* n'a été révélée que très rarement [Sakurane (4)], nous possédons en revanche des notions intéressantes sur les rapports qui existent entre le parasite de Schaudinn et les lésions de l'*ostéochondrite syphilitique du nouveau-né*. On doit ces notions aux recherches de Bertarelli (5), de Buschke et Fischer (6), de Versé (7) et de Simmonds (8), qui examinèrent

(1) Buschke et Fischer, *Arch. für Dermat. u. Syphilis*, 1906, vol. **82**, fasc. I, p. 63. *Deutsche med. Woch.*, 1906, n° 19.

(2) Simmonds, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 27.

(3) Danziger, *Ueber Spirochætenbefunde bei Syphilis*, 1906, Leipzig. Georgi, éditeur.

(4) Sakurane, *Arch. für Dermat. und Syphilis*, 1906, vol. **82**, fasc. II, p. 227.

(5) Bertarelli, *Centralb. für Bakteriolog.*, 1906, vol. **41**, fasc. VI, p. 639.

(6) Buschke et Fischer, *Arch. für Dermat. und Syphilis.*, 1906, vol. **82**, fasc. I, p. 63.

(7) Versé, *Mediz. Klinik*, 1906, n^os 24-26.

(8) Simmonds, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 27.

l'épiphyse des os longs, préalablement décalcifiée. D'après Bertarelli, dont les études se rapportent à trois cas d'ostéochondrite, le fémur montre macroscopiquement un léger commencement d'ossification, et microscopiquement des points ossifiés traversés par des travées irrégulières de substance médullaire. Les tréponèmes existent en grand nombre dans le *périoste* épiphysaire (*Cf.* Versé et Simmonds), sont situés en dehors des cellules et occupent les bandes conjonctives. On les retrouve également dans les restes de la capsule cartilagineuse et plus rares, dans les trabécules osseux. La forme des parasites est assez variable ; à côté de spirochètes typiques, on en distingue d'autres enroulés sur eux-mêmes, irréguliers ou même sensiblement droits. Cette disposition rectiligne est très probablement due à la compression qu'ils subissent de la part des faisceaux conjonctifs. Ajoutons que la moelle osseuse (Voy. § 8) peut également contenir des tréponèmes au niveau des foyers d'ostéochondrite. Bertarelli y décela d'assez nombreux exemplaires, en partie inclus dans les leucocytes mononucléaires.

Il en résulte que *l'ostéochondrite syphilitique des nouveau-nés est due à la localisation du tréponème dans le périoste et la moelle osseuse de la région épiphysaire.* Ce microorganisme engendre les altérations, soit en lésant directement les ostéoblastes, soit en modifiant leur fonctionnement au moyen de quelques produits toxiques qu'il élabore (Bertarelli). Au fur et à mesure que le processus d'ossification progresse, les spirochètes deviennent plus rares et finissent par être englobés par les travées osseuses. Ajoutons que, d'après Simmonds (*loc. cit.*), les parasites envahissent également le *cartilage*, mais ne semblent pas s'y développer abondamment.

## § 8. — Organes hématopoïétiques.

La topographie des tréponèmes dans la rate ayant déjà été décrite (Voy. § 3), nous nous bornerons à résumer

les constatations concernant les *ganglions lymphatiques*, la *moelle osseuse* et le *thymus* des hérédo-syphilitiques.

Les *glandes lymphatiques* furent examinées entre autres par Radaeli (1) et par Feuillée (2). Le premier communiqua deux observations négatives (ganglions mésentériques), tandis que le second réussit à découvrir de rares spirochètes dans un ganglion abdominal. Les parasites étaient accolés aux grosses cellules mononucléaires (macrophages), sans que l'on puisse déceler des figures typiques de phagocytose.

La *moelle osseuse* a été étudiée dans cinq cas par Sakurane (3), avec un seul résultat positif. Il s'agissait du tissu myéloïde du tibia, extrêmement riche en parasites. Ceux-ci se montraient de préférence autour des vaisseaux, dont la paroi était entourée de leucocytes mononucléaires.

Quant à la distribution des tréponèmes dans le *thymus*, elle n'offre, d'après Feuillée (4) et Versé (*loc. cit.*), rien de particulier. L'organe, sain en apparence, contient d'assez rares spirochètes accumulés autour des canalicules sanguins ; quelques-uns flottent librement dans la lumière vasculaire (Feuillée).

## § 9. — Capsules surrénales. Corps thyroïde.

Babès et Panea (5) les premiers, ont attiré l'attention sur la richesse en tréponèmes des frottis de *capsules surrénales* appartenant à des nouveau-nés hérédo-syphilitiques. Les constatations de l'un de nous, faites sur coupes imprégnées à l'argent, ont confirmé ces données. Dans un premier cas, Levaditi décèle dans les capsules un nombre

(1) Radaeli, *Giorn. Ital. delle malattie veneree*, 1906, fasc. II, p. 151.

(2) Feuillée, *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 9 mars 1906, p. 275.

(3) Sakurane, *Arch. für Dermatol. u. Syphilis*, 1906, vol. **82**, fasc. II, p. 227.

(4) Feuillée, *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 9 mars 1906, p. 275.

(5) Babès et Panea, *Berl. klin. Woch.*, 1905, n° 28, p. 865.

considérable de parasites spiralés, dont la plupart « occupent les espaces qui séparent les fibrilles conjonctives de la zone corticale ; ils sont disposés parallèlement à ces fibrilles et empiètent parfois sur les éléments cellulaires de la glande. Dans la zone médullaire, les tréponèmes sont relativement peu nombreux, soit libres, soit




Fig. 45. — Tréponèmes dans les épithéliums glandulaires des capsules surrénales.

*renfermés dans le corps protoplasmique des cellules glandulaires* » (fig. 45). Dans le second cas, les lésions capsulaires étaient insignifiantes et les parasites relativement rares ; ils existaient dans le cortex, de même que dans la zone médullaire, flottant librement dans les lacunes, au milieu des hématies et des leucocytes mononucléaires (Levaditi).

Les recherches faites ultérieurement par Grouven (1),

(1) Grouven, *Verh. der Deutsch. dermat. Gesellsch.*, 1907, Berne, p. 301.

Buschke et Fischer (1), Schaudinn (2), Versé (*loc. cit.*), Gierke (*loc. cit.*) et d'autres, ont montré que les lésions capsulaires sont, dans l'hérédo-syphilis, assez variables et qu'elles intéressent soit le tissu interstitiel (sclérose plus ou moins prononcée), soit les éléments nobles. Ainsi, Grouven observe une dégénérescence caséeuse manifeste des capsules, et presque tous les auteurs insistent sur l'hyperplasie du tissu conjonctif (Sakurane). Toutefois, il n'est pas rare de rencontrer des surrénales qui, tout en étant riches en parasites, sont presque normales (Dohi) (3), ou ne présentent que des altérations peu accusées. Quant à la distribution des tréponèmes, elle n'offre rien de saillant, sinon leur existence dans le protoplasma des cellules corticales [Feuillée (4), Ménétrier et Rubens-Duval (5), Versé (6)] et des macrophages de la zone médullaire (Schaudinn). Cette phagocytose des spirochètes par les leucocytes mononucléaires de la capsule était si frappante dans une observation publiée par Schaudinn (*loc. cit.*), que l'auteur n'hésita pas à considérer la surrénale comme un organe dont les fonctions phagocytaires sont des plus prononcées.

Les tréponèmes sont tantôt isolés, tantôt disposés par groupes (Gierke). Quelques-uns, surtout ceux qui sont inclus dans les cellules, peuvent montrer des signes de dégénérescence, tels l'état variqueux et la transformation granulaire (Feuillée). Rappelons enfin que, d'après les constatations de Fouquet (7), les spirochètes peuvent perdre leur disposition spiralée et devenir totalement *rectilignes*. Insistons également

(1) Buschke et Fischer, *Arch. für Dermat. u. Syphilis*, 1906, vol. **82**, fasc. I, p. 63.

(2) Schaudinn, *Arbeit. aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1907, vol. **26**, fasc. I, p. 11.

(3) Dohi, *Centralb. für Bakteriolog.*, 1907, vol. **44**, fasc. III, p. 246.

(4) Feuillée, *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 9 mars 1906, p. 275.

(5) Ménétrier et Rubens-Duval, *La Presse médic.*, 1906, n° 1, p. 7.

(6) Versé, *Mediz. Klinik*, 1906, nos 24-26.

(7) Fouquet, *Ann. des malad. vénériennes*, 1907 ; *Comptes rendus de la Soc. de Biolog.* Séance du 9 février 1907.

sur le rapprochement qu'il y a lieu de faire entre la richesse en tréponèmes des capsules, chez le nouveau-né, et la présence de ces parasites dans le même organe chez l'adulte syphilitique (Jacquet et Sézary).

L'existence du microbe de la syphilis dans le *corps thyroïde* a été révélée par Hübschmann (1) et par Feuillée (*loc. cit.*). D'après le premier, l'organe, manifestement hypertrophié, est riche en tissu scléreux. Les follicules contiennent des leucocytes et des épithéliums desquamés, la substance colloïde étant moins abondante. Quant aux tréponèmes, ils sont disséminés dans le tissu conjonctif (libres ou à l'intérieur des cellules), dans la paroi des capillaires (*Cf.* Feuillée), ou bien dans la lumière des follicules glandulaires.

## § 10. — Organes des sens et système nerveux.

La distribution des tréponèmes dans les divers tissus de l'*œil* des hérédo-syphilitiques fut précisée par Bab (2), Grouven (3) et Schlimpert (4), pour ne citer que les principaux.

Dans la *cornée*, les tréponèmes sont disposés parallèlement aux lamelles et paraissent s'accumuler de préférence au voisinage de la membrane de Descemet. Ils n'envahissent presque jamais l'épithélium cornéen, ce qui concorde avec le caractère purement parenchymateux de la kératite syphilitique. L'*iris* peut contenir aussi des parasites (Bab), lesquels abondent surtout dans le stroma, tandis qu'ils sont plutôt rares dans la couche pigmentaire. On les décèle dans la *choroïde* (autour des vaisseaux et à leur intérieur) et dans la *rétine* (Schlimpert) ; on les retrouve également dans la *sclérotique* (rares), mais jamais dans le *cristallin*, ni l'*humeur vitreuse*. Intéressante est la présence de spirochètes dans

(1) Huebschmann, *Berl. klin. Woch.*, 1906, n° 24.

(2) Bab, *Deutsche med. Woch.*, 1906, n° 48.

(3) Grouven, *Verhandl. der Deutsch. dermat. Gesell.* IX$^{e}$ Congrès, Berne, 1907, p. 302.

(4) Schlimpert, *Deutsche med. Woch.*, 1906, n° 48.

le *nerf optique*, révelée par Bab et par Schlimpert ; les microorganismes, très nombreux surtout autour de l'artère et de la veine centrale, envahissent de là les faisceaux nerveux et s'infiltrent dans le tissu conjonctif périnerveux. Rappelons que, suivant les observateurs déjà cités, le tréponème existe aussi dans les *muscles de l'œil* et peut être décelé, quoiqu'en plus petite quantité, dans la *conjonctive* et la *glande lacrymale* (Schlimpert).

Les recherches concernant l'existence du tréponème dans le *système nerveux central* et les *méninges* des hérédo-syphilitiques, sont actuellement peu nombreuses. L'examen du liquide céphalo-rachidien, fait sur frottis par Ravaut (1) et par Ravaut et Darré, chez des nouveau-nés spécifiques offrant des manifestations nerveuses, avait déjà prouvé que si les méninges peuvent être le siège d'une prolifération de spirochètes, ceux-ci ne se répandent que rarement dans le liquide cérébro-spinal (*Cf.* Babès et Schriede, p. 261).

Quant à l'étude sur coupes du *cerveau* et des *méninges*, nous possédons actuellement, en dehors des observations négatives de Radaeli (2), deux cas positifs communiqués l'un par Simmonds (3) et l'autre par Ravaut et Ponselle (4). Dans celui de Simmonds, il s'agit de la présence de tréponèmes dans le cerveau et la moelle épinière d'un hérédo-syphilitique macéré. Le cas observé par Ravaut et Ponselle concerne un enfant nettement spécifique, âgé de trois semaines et qui présentait des manifestations nerveuses : contracture des muscles oculaires, raideur de la nuque, distension de la fontanelle antérieure, etc. La ponction lombaire permit de constater une forte mononucléose du liquide céphalo-rachidien. Dans le foie et la rate, recueillis à la nécropsie, les auteurs découvrirent de nombreux parasites

(1) Ravaut *Ann. de Dermatol. et de Syphiligr.*, 1906, p. 81.

(2) Radaeli, *Giorn. Ital. delle malattie veneree*, 1906, fasc. II, p. 151.

(3) Simmonds, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 27.

(4) Ravaut et Ponselle, *Bull. de la Société méd. des Hôpitaux*, séance du 12 janvier 1906.

spiralés. L'examen des méninges de la base, fait après imprégnation à l'argent, montra des tréponèmes autour des vaisseaux et dans le tissu inflammatoire qui s'était développé à la périphérie de ces derniers. Dans le cortex, on révéla des lésions méningées manifestes et la même disposition périvasculaire des spirochètes. Il s'agit, en somme, d'une véritable méningite chez un hérédo-syphilitique, avec présence de tréponèmes au niveau des lésions.

## § II. — Peau et muqueuses.

Parmi les manifestations cutanées de l'hérédo-syphilis, le *pemphigus* est certainement la plus fréquente et la plus typique. Aussi, l'étude sur coupes de la distribution des tréponèmes dans les lésions pemphigoïdes a fourni des données particulièrement intéressantes. Levaditi (1), en collaboration avec Salmon (2), examine deux cas de pemphigus syphilitique et constate que les « vésicules débutent par la formation de petites cavités en plein épiderme, cavités qui proviennent d'une vacuolisation des cellules épithéliales, aboutissant à leur fonte totale ou partielle » (*Cf.* Versé, *loc. cit.*). Au voisinage immédiat de ces vésicules, les éléments cornés sont aplatis ; ils se desquament et tombent dans la phlyctène, où on les retrouve à l'état de débris, mélangés à des leucocytes mono- et polynucléaires. Les papilles dermiques correspondant aux phlyctènes montrent des lésions inflammatoires assez prononcées, se traduisant par une accumulation de lymphocytes autour des vaisseaux » (fig. 46).

Les tréponèmes existent en grand nombre au point de contact entre les vésicules de pemphigus et le derme. Assez fréquents au niveau même des papilles, où ils suivent les fibrilles conjonctives et longent les vaisseaux, ces parasites

(1) Levaditi, *Annales de l'Institut. Pasteur,* 1906, vol. **20**, p. 59.

(2) Levaditi et Salmon, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1905, vol. **59**, p. 465.

abondent surtout vers les extrémités papillaires. « *On a l'impression que les tréponèmes envahissent l'épiderme en procédant de la profondeur vers la surface, des papilles vers les couches profondes de revêtement épidermique* » (Levaditi).

Dans la couche de Malpighi, ils sont logés dans les espaces élargis qui séparent les épithéliums ; quelques-uns

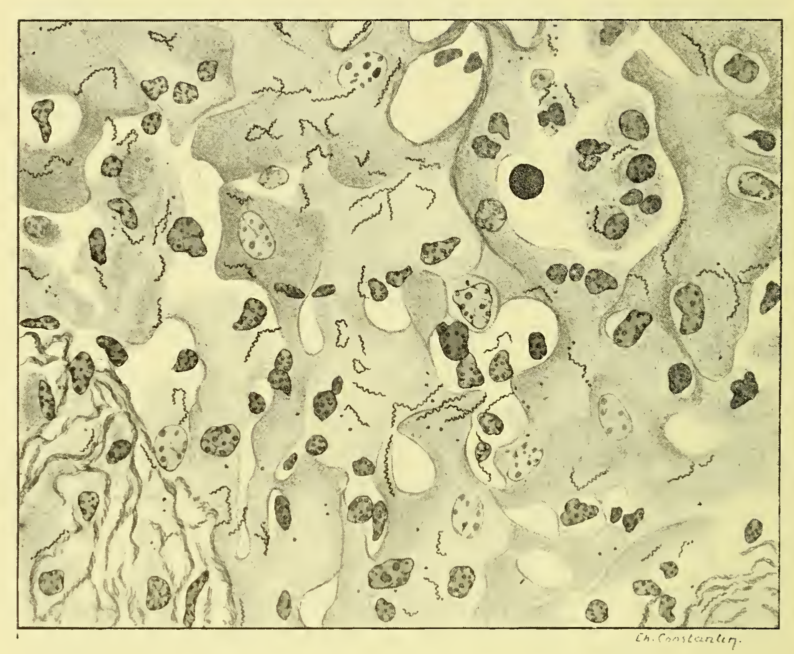


Fig. 46. — Coupe de pemphigus hérédo-syphilitique.

semblent même pénétrer dans le protoplasma des éléments épithéliaux. A ce niveau, à côté d'individus ayant conservé leur aspect normal, on en rencontre dont les ondulations sont irrégulières, qui se terminent en boucles, ou qui sont entièrement enroulés sur eux-mêmes. Enfin, on découvre de nombreux parasites dans la cavité même des vésicules de pemphigus, soit libres, soit inclus dans les phagocytes polynucléaires, soit encore disposés en *amas*.

Quant aux régions profondes du derme, elles sont relativement pauvres en parasites.

Une constatation intéressante est l'*existence de ces microorganismes dans les glandes sudoripares* [Levaditi, Dohi (1)] *et les glandes sébacées* (Versé). Les tréponèmes, comme on peut s'en assurer en examinant la figure 47, sont en rapport intime avec les cellules épithéliales des *glandes sudoripares*, dont ils envahissent le protoplasma tout en con-




Fig. 47. — Pemphigus hérédo-syphilitique. Tréponèmes dans les glandes sudoripares.

servant leur aspect typique. Rappelons, en outre, que suivant Dohi (*loc. cit.*), le spirochète de Schaudinn peut se retrouver dans les *follicules pileux*, au voisinage des lésions pemphigoïdes.

Ces constatations, qui concordent avec celles recueillies par Ménétrier et Rubens-Duval (*loc. cit.*), Doutrelepont (2),

(1) Dohi, *Centralb. für Bakteriolog.*, 1907, vol. **44**, fasc. III, p. 246.

(2) Doutrelepont, *Sitzungsbericht. der Niederrhein. Gesellsch. f. Natur. und Heilk.* Bonn, février 1906.

Dohi (*loc. cit.*) et d'autres, prouvent l'extrême richesse du pemphigus hérédo-syphilitique en parasites. Elles justifient les remarques faites par Salmon (1) au sujet des dangers de contagion dus à l'abondance de ces microbes dans le pus des vésicules. De plus, ces faits, montrant que les spirochètes existent surtout au point de contact entre les papilles et la couche profonde de l'épiderme, expliquent le mécanisme suivant lequel ces parasites réussissent à se localiser dans le revêtement cutané, pour y provoquer les altérations caractéristiques du pemphigus. Arrivés par voie vasculaire, ils se fixent dans l'extrémité des papilles, pour envahir ultérieurement la couche de Malpighi. Enfin, *l'existence des tréponèmes dans les glandes sudoripares et sébacées, est une preuve de plus en faveur de la prédilection de ces microorganismes pour les éléments épithéliaux.*

Buschke et Fischer (2) ont examiné, au point de vue microbiologique, les *papules* disséminées sur la peau d'un syphilitique héréditaire. Les lésions se rapprochent de celles qui ont été décrites à propos du pemphigus. Quant aux tréponèmes, ils siègent autour des capillaires, dans l'épiderme, ainsi que dans les glandes cutanées et les follicules pileux.

Les recherches concernant la présence des spirochètes dans les lésions du *coryza hérédo-syphilitique* sont rares. Nous devons à Bab (3) la découverte de ces microbes dans la muqueuse nasale d'un enfant mort-né issu de générateurs atteints de vérole. Il serait utile de compléter ces données, très importantes au point de vue de la contagiosité du coryza.

(1) Salmon, *Bull. de la Soc. d'Obstétrique de Paris*, novembre 1905.

(2) Buschke et Fischer, *Arch. für Dermat. u. Syph.*, 1906, vol. **82**, fasc. I, p. 63.

(3) Bab, *Centralbl. für Bakteriolog.*, 1907, vol. **39**, nos 20-22 (Referate), p. 636; *Deutsche med. Woch.*, 1906, n° 48.

## § 12. — Les fœtus macérés.

Une place à part doit être réservée aux constatations microbiologiques faites chez les fœtus hérédo-syphilitiques mort-nés et macérés. Queyrat, Levaditi et Feuillée (1) ont été les premiers à déceler des tréponèmes sur coupes dans les

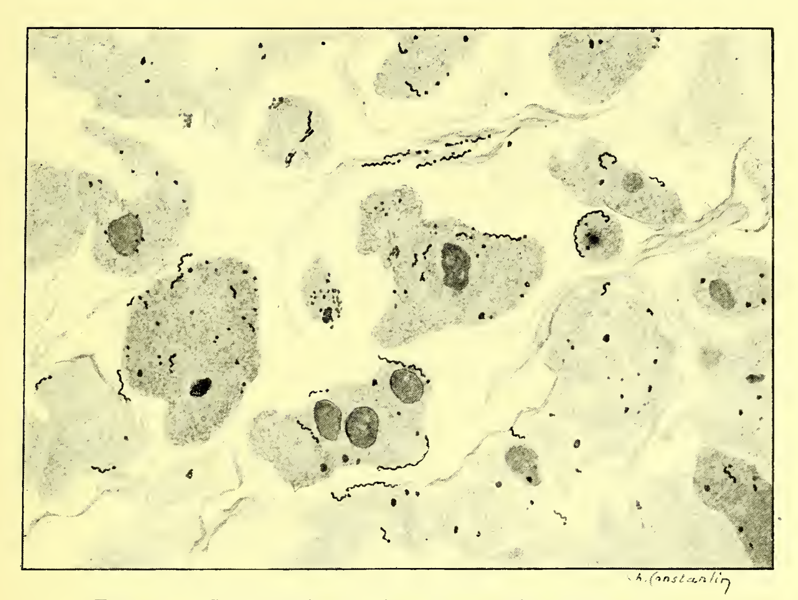


Fig. 48. — Coupe de foie de fœtus macéré hérédo-syphilitique.

organes de ces fœtus. Dans le cas rapporté par ces auteurs, l'étude histologique du *foie* montrait un tissu réticulé formé par des bandes conjonctives relativement minces, mais qui grossissaient au fur et à mesure que l'on se rapprochait des espaces portes. Dans les mailles de ce réseau, il existait des blocs irréguliers qui ne laissaient voir qu'un vestige de noyau. A un fort grossissement, on constatait que ces blocs étaient formés par des cellules hépatiques transformées par la macération en masses irrégulières dépourvues de noyaux colo-

(1) Queyrat, Levaditi et Feuillée, *Soc. de Dermatol. et de Syphilig.*, 1905, vol. **12**, n° 7.

rables. Ces masses étaient farcies de cristaux pigmentaires et correspondaient à des groupes de deux à trois cellules (fig. 48).

Les parasites, assez nombreux, étaient disposés d'une façon irrégulière dans le tissu conjonctif périvasculaire, dans la lumière même des vaisseaux (Voy. fig. 49), et dans le protoplasma des cellules hépatiques. On était frappé du *contraste*

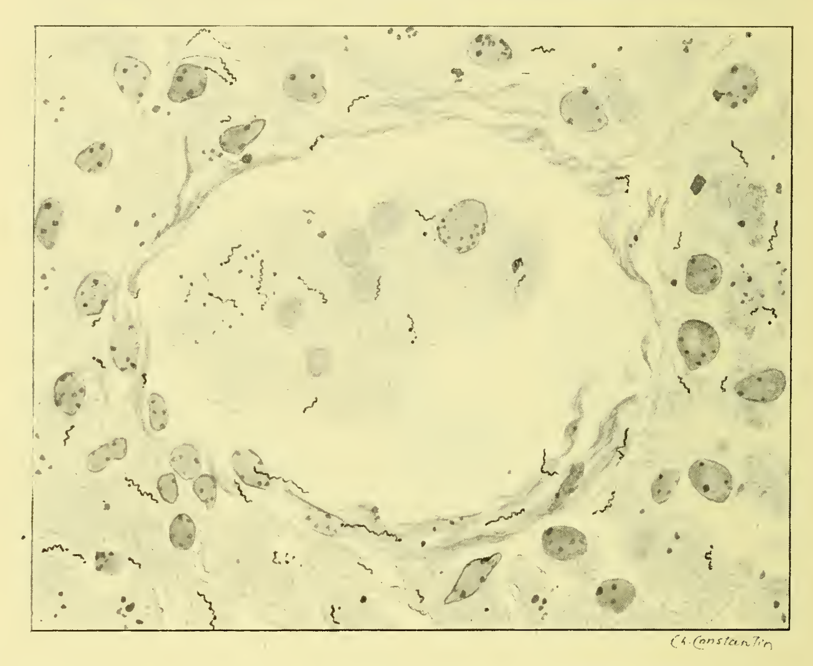


Fig. 49. — Foie de fœtus macéré hérédo-syphilitique. Tréponèmes dans une veine sus-hépatique.

*entre le degré de macération du foie et la conservation de la forme et des affinités colorantes des tréponèmes.*

Dans la *rate*, la macération paraissait moins prononcée que dans le foie. Elle intéressait les cellules de la pulpe et respectait relativement les éléments folliculaires. Quant aux spirochètes, ils existaient autour des vaisseaux des follicules et le long des fibres conjonctives du stroma.

Depuis ces premières constatations, de nombreux auteurs, entre autres Paschen et Simmonds (*loc. cit.*), décelèrent le

microbe de Schaudinn dans la plupart des organes des embryons macérés, tels que les capsules surrénales, le pancréas, etc. Voici, à notre avis, comment on peut envisager actuellement le mécanisme de la macération, si commune dans l'hérédo-syphilis :

La macération n'est pas liée d'une façon directe à l'infection de l'organisme fœtal par le virus spécifique. Les expériences de Levaditi (1) concernant l'infection spirillienne de l'embryon de poulet d'une part, la macération intense des organes que l'on observe parfois en dehors de la présence du tréponème d'autre part, viennent à l'appui de cette opinion. Ce processus est un acte autolytique, fermentatif, s'exerçant vis-à-vis de tissus qui ont cessé de vivre, chez des fœtus dont la mort intra-utérine a pu être provoquée par l'infection tréponémique. Bien entendu, des causes autres que la syphilis peuvent déterminer cette mort et provoquer ainsi indirectement la macération.

Importante est la conservation des spirochètes dans des organes dont les éléments anatomiques sont profondément altérés. Cette constatation démontre que ces parasites opposent une certaine résistance à l'influence nocive des ferments qui engendrent la macération aseptique (*ferments autolysants*). Cette résistance nous paraît due à une constitution particulière de leur enveloppe ectoplasmique. Bien entendu, lorsque la mort intra-utérine du fœtus date depuis longtemps et lorsque la macération est par trop avancée, les tréponèmes cèdent à l'action destructive des agents macérants et finissent par disparaître.

## § 13. — Conclusions.

I. — L'influence exercée par le tréponème sur la genèse des lésions cutanées et viscérales de la syphilis héréditaire,

(1) Levaditi, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, vol. **20**, p. 924.

ainsi que sur l'allure de l'infection spécifique du nouveau-né, ressort nettement des constatations que nous venons de résumer. Particulièrement intéressant nous semble le rapport entre les caractères de l'hérédo-syphilis d'une part, et la distribution des spirochètes d'autre part. Les formes aiguës de la maladie, se terminant rapidement par la mort de l'enfant, paraissent liées à une répartition plutôt diffuse du parasite de Schaudinn ; au contraire, dans les cas de syphilis héréditaire relativement tardive, les tréponèmes se localisent et pullulent de préférence dans les organes qui ont été le plus éprouvés par le processus syphilitique, le foie principalement. *Cette localisation du spirochète dans les viscères permet d'entrevoir la possibilité d'une hérédo-syphilis exclusivement splanchnique, pouvant évoluer pendant un certain temps sans être accompagnée de manifestations cutanées ou muqueuses.* Cette forme, essentiellement viscérale, précédant l'éclosion des lésions syphilitiques ouvertes, est importante, si l'on songe aux problèmes de prophylaxie qu'elle soulève (danger d'infection pour une nourrice saine, à laquelle on confie l'enfant avant l'apparition des manifestations cutanées et muqueuses).

Lors des premières recherches sur l'histopathologie de l'hérédo-syphilis, on pensait que les parasites de Schaudinn existaient surtout dans les organes les plus touchés par le processus morbide. Depuis, on a constaté qu'ils peuvent aussi se rencontrer dans des tissus relativement sains (Versé, *loc. cit.*). Toutefois, plus un organe est lésé spécifiquement, plus il est riche en tréponèmes, témoin le *foie silex*, ou le *poumon* atteint de *pneumonie blanche.* Comme la lésion en elle-même n'est, en dernière analyse, que le résultat d'une réaction de défense de la part de l'organisme infecté, on conçoit que, dans certains cas, elle puisse aboutir à la destruction plus ou moins complète des parasites. Nous avons vu, en effet, que si les spirochètes sont abondants au voisinage immédiat de certains foyers inflammatoires, ils sont par contre très rares et pour

la plupart dégénérés au centre même de ces foyers. Quoi qu'il en soit, on doit toujours se demander si l'existence d'un grand nombre de tréponèmes dans des organes en apparence sains, ne peut s'expliquer par une pullulation active pendant les derniers moments de la vie, alors que les tissus sont incapables de se défendre efficacement à l'égard du virus (Gierke) (1).

II. — La *pathogénie* des lésions caractéristiques de la syphilis apparaît clairement, si l'on tient compte des rapports qui existent entre ces lésions et la distribution du *Treponema pallidum*. Les altérations intéressent les *vaisseaux* (endo- et périartérite), le *tissu conjonctif* (infiltration par des mononucléaires et sclérose consécutive) et les *éléments nobles* (dégénérescences parenchymateuses). Or, c'est au contact de ces altérations que l'on découvre le plus souvent le tréponème. Sont-elles dues à une action directe exercée par le parasite sur les tissus, ou à l'intervention de quelque produit soluble qu'il élabore ? Les observations résumées précédemment plaident plutôt en faveur de la première hypothèse. Nous avons vu, en effet, que les microbes pullulent non seulement au voisinage des endothéliums vasculaires, mais aussi dans le protoplasma de certaines cellules glandulaires et dans le tissu conjonctif hyperplasié.

Les recherches de Levaditi ont prouvé que *le spirochète montre une préférence marquée pour les épithéliums*. Cette donnée montre combien eût été erroné d'accepter l'hypothèse suivant laquelle l'agent pathogène de la syphilis s'attaque exclusivement au système vasculaire et conjonctif, hypothèse basée sur la prépondérance des altérations des vaisseaux dans le processus spécifique. Dorénavant, on doit compter parmi les éléments susceptibles d'être atteints par le *Treponema pallidum*, non seulement les vaisseaux sanguins et le système conjonctif, mais aussi les *cellules épithé-*

(1) Gierke, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 9; *Centralb. für Bakteriolog.*, 1907, vol. **44**, fasc. IV, p. 348.

*liales* qui entrent dans la constitution de certains organes glandulaires.

Les recherches récentes de Gierke ont dissipé tous les doutes au sujet de la pénétration du tréponème dans le corps protoplasmique des épithéliums du foie hérédo-syphilitique. L'auteur a pu montrer que la dissociation des coupes, après l'imprégnation à l'argent, permet d'isoler des cellules dont le protoplasma renferme un nombre plus ou moins considérable de parasites; il a prouvé ainsi que l'existence intracellulaire du tréponème n'est pas due à un artifice de préparation. Toutefois, on doit se demander si les spirochètes ont pénétré par leur activité propre dans des éléments anatomiques ayant conservé toute leur vitalité, ou bien s'il ne s'agit là que d'un phénomène préagonique. Dans ce cas, l'envahissement ne se serait produit que peu de temps avant la mort, alors que la résistance cellulaire est considérablement amoindrie. Au début des études histo-pathologiques de l'hérédo-syphilis, l'un de nous, faute d'arguments démonstratifs, se montrait réservé et n'osait se prononcer. Actuellement, nous pensons qu'il y a lieu de considérer comme très probable, sinon absolument certaine, la pénétration du tréponème dans le protoplasma pendant la vie cellulaire (1). Il résulte des recherches de Levaditi et Sauvage, que le phénomène peut être mis en évidence sur des préparations fixées à un moment où les parasites sont encore vivants et mobiles, et où les cellules paraissent avoir conservé toute leur vitalité. Il s'agit de la présence de microorganismes spiralés dans les ovocytes d'un hérédo-syphilitique dont les tissus avaient été fixés alors que les spirochètes montraient une mobilité des plus manifestes. L'examen de ces ovocytes permit de constater que, le plus souvent, les parasites étaient inclus dans des vacuoles protoplasmiques remplies de liquide. Ceci prouve que les tréponèmes, après avoir envahi le

(1) Levaditi et Manouélian, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, vol. **21**, p. 259.

protoplasma ovulaire, ont provoqué une réaction de la part de la cellule; or, cette réaction serait difficile à expliquer, si on admettait que la cellule était morte ou sur le point de mourir, lors de son envahissement par le microbe de la vérole.

L'existence intracellulaire du *Treponema pallidum* explique la conservation du virus spécifique pendant les périodes plus ou moins longues qui précèdent l'éclosion des accidents syphilitiques cutanés et viscéraux. Sans considérer ce siège intraprotoplasmique comme un stade dans le cycle évolutif du parasite, on pourrait l'envisager comme une des raisons d'être de l'état latent de l'infection. En effet, *la présence des tréponèmes dans le corps de certaines cellules nobles, peut leur assurer une vitalité plus longue, en les mettant à l'abri des agents destructeurs, en particulier des phagocytes.*

III. — Il nous reste à examiner le mode suivant lequel l'organisme en général, et les tissus fœtaux en particulier, se défendent contre le parasite de la syphilis. Les notions que nous possédons à ce sujet permettent de conclure que, dans la grande majorité des cas, *la défense est assurée par les leucocytes, grâce à leurs propriétés phagocytaires.* Levaditi a constaté, en effet, l'englobement des spirochètes par les macrophages des alvéoles pulmonaires, au cours de la pneumonie blanche, et nous avons vu combien la phagocytose peut être accentuée au niveau du syphilome primaire (Ehrmann). D'ailleurs, les recherches récentes de Gierke (1) apportent une précieuse contribution au sujet de l'intensité et de la fréquence de cette phagocytose au cours de l'hérédo-syphilis. Il résulte de ces recherches que non seulement les macrophages, mais aussi les polynucléaires neutrophiles sont capables d'englober le tréponème (2). On a également établi les diverses phases du processus destructif que subit

(1) Gierke, *Münch. med. Woch.*, 1906, nº 9 ; *Centralb. für Bakteriolog.*, 1907, vol. **44**, fasc. IV, p. 348.

(2) Levaditi avait déjà constaté la phagocytose exercée par les polynucléaires dans le pemphigus des nouveau-nés hérédo-syphilitiques.

le parasite dans le protoplasma des phagocytes (état variqueux, transformation en granules, etc.). Aucun doute ne saurait donc subsister au sujet de l'importance des phagocytes dans la défense de l'organisme contre le *Treponema pallidum.*

# CHAPITRE IV

## SYPHILIS EXPÉRIMENTALE

Nous avons vu que la syphilis a pu être transmise non seulement aux singes anthropoïdes et aux catarrhiniens inférieurs, mais aussi au lapin, au chien et à la brebis, animaux chez lesquels l'inoculation du virus à la cornée provoque une kératite spécifique contenant des tréponèmes. Nous examinerons successivement l'histologie pathologique des lésions syphilitiques expérimentales chez le singe, puis chez les autres espèces animales.

### § I. — Syphilis du singe.

Les rapports entre le *Treponema pallidum* et les lésions du *chancre du Chimpanzé* ont été précisés par Levaditi et Manouélian (1). Ces lésions, en tous points comparables à celles du syphilome primaire de l'homme, consistent en une ulcération couverte de croûtes, dont le fond est constitué par un tissu en partie nécrosé. Le derme est infiltré par des mononucléaires et des plasmazellen, l'infiltration offrant une disposition périvasculaire des plus nettes. Les vaisseaux eux-mêmes sont atteints d'endo- et de périvascularite, tandis que les espaces lymphatiques sont dilatés et contiennent une masse albumineuse coagulée (Voy. fig. 50). Çà et là on rencontre des vaisseaux sanguins thrombosés renfermant des polynucléaires en voie de dégénérescence. Quant à l'induration du chancre, elle est due à un épais-

(1) Levaditi et Manouélian, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1905 vol. **59**, p. 527 et suiv. ; mêmes *Comptes rendus*, 1906, vol. **60**, p. 304.

sissement du tissu conjonctif dans les régions profondes du derme.

Les tréponèmes existent en grand nombre dans le syphilome expérimental du Chimpanzé. On les retrouve au niveau de l'épiderme, près de l'ulcération, et dans les couches profondes du derme (autour des vaisseaux et dans le tissu



Fig. 50. — Coupe de chancre du Chimpanzé. Vaisseau lymphatique dilaté contenant de nombreux tréponèmes (*D'après une préparation de* Levaditi et Manouélian).

conjonctif). De plus, Levaditi et Manouélian ont décelé ces parasites dans la lumière des capillaires superficiels des papilles dermiques et dans le contenu albumineux des espaces lymphatiques dilatés.

Les lésions du *chancre des catarrhiniens inférieurs* (*Mac. rhesus*, *Mac. cynomolgus*, *Cynocephalus sphynx*) sont sensiblement moins prononcées que celles du syphilome des anthropoïdes. L'infiltration périvasculaire et les altérations des

vaisseaux sont peu accentuées et il en est de même de l'épaississement du tissu conjonctif. Les tréponèmes ont été retrouvés d'une façon moins constante que dans le chancre du Chimpanzé (Levaditi et Manouélian). Ils existent au niveau des foyers d'infiltration périvasculaire (fig. 51), dans l'épiderme et au voisinage des glandes cutanées. Nous reproduisons une

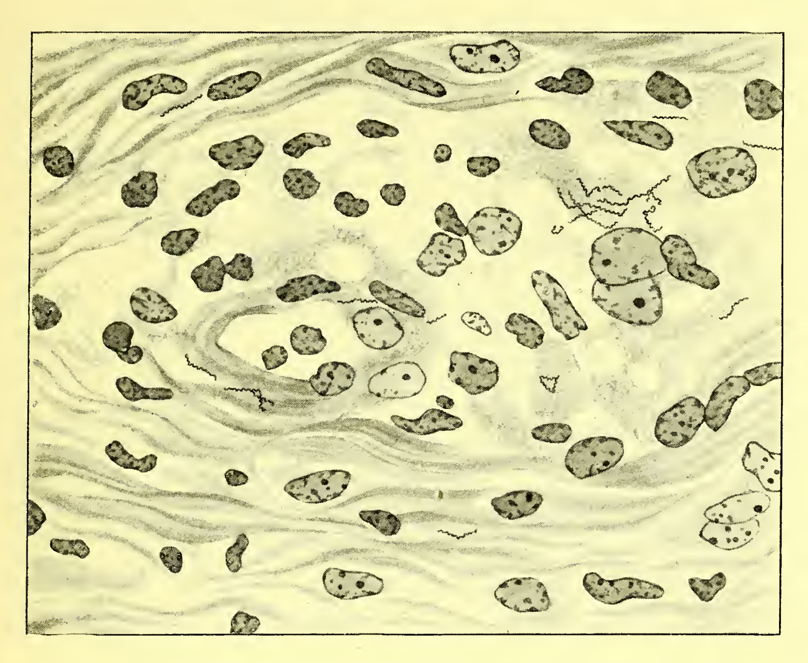


Fig. 51. — Tréponèmes dans un foyer d'infiltration périvasculaire du chancre, chez le *Mac. cynomolgus*.

figure (fig. 52) montrant la présence des spirochètes dans les épithéliums sécréteurs d'une glande sébacée située près de la zone ulcérée (*Mac. cynomolgus*).

Il est intéressant de remarquer que dans le syphilome expérimental des catarrhiniens inférieurs, les parasites sont localisés le plus souvent dans un endroit bien délimité et forment des foyers circonscrits. Cette constatation explique l'absence des spirochètes dans certaines coupes d'un même chancre. Levaditi et Manouélian, de même que Thibierge,

Ravaut et Burnet (1), ont insisté sur cette irrégularité des



Fig. 52. — Tréponèmes dans une glande sébacée (chancre de Macaque).

résultats fournis par la recherche des tréponèmes sur coupes, dans le chancre expérimental des catarrhiniens inférieurs (2).

(1) Thibierge, Ravaut et Burnet, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1906, vol. **40**, p. 298.

(2) Les constatations faites par Levaditi et Manouélian au sujet de l'influence exercée par l'extirpation du chancre sur le développement du tréponème, méritent d'être citées ici. Les auteurs (*Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1906 vol. **40**, p. 304) excisèrent chez un *Mac. cynomolgus* deux chancres datant de trois et cinq jours et examinèrent les cicatrices vingt et vingt-deux jours après l'opération. Ils constatèrent que malgré cette excision, les tréponèmes s'étaient multipliés dans le voisinage (fig. 53) et avaient réussi à envahir le ganglion sous-maxillaire correspondant. Ce fait est intéressant, car il prouve l'inutilité de l'extirpation du syphilome primaire, *même très jeune*, au point de vue de la généralisation du virus.

Les seuls organes des singes syphilisés qui se soient montrés plus ou moins riches en parasites, sont les *ganglions lymphatiques* correspondant au chancre et la *rate*. Dans les premiers, Levaditi et Manouélian ont réussi à déceler des spirochètes non seulement chez le Chimpanzé, mais aussi chez certains catarrhiniens inférieurs. Ils existent de préférence autour




Fig. 53. — Tréponèmes dans la cicatrice formée après l'extirpation du chancre (*Mac. cynomolgus*).

des vaisseaux et dans le stroma des follicules (fig. 54), et sont en général extracellulaires. Les tréponèmes ont été également rencontrés dans la rate par Zabolotny (1), chez un *Cynocephalus babuin* qui avait été inoculé par voie cutanée.

En résumé, la topographie des tréponèmes dans les lésions spécifiques de la syphilis expérimentale du singe, montre

(1) Zabolotny, Communication et démonstration faites au *IX*e *Congrès des dermatologistes allemands* tenu à Berne, septembre 1906.

l'existence d'analogies étroites entre ces lésions et celles qui caractérisent les manifestations spécifiques de l'homme. Il

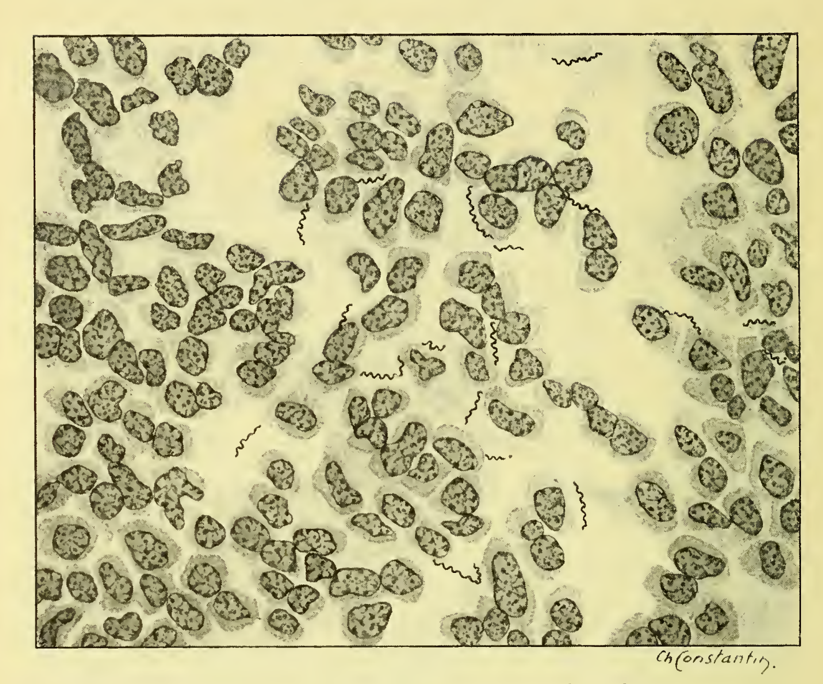



Fig. 54. — Tréponèmes dans le ganglion sous-maxillaire d'un Macaque.

n'y a entre les deux processus que des différences de degré, qui s'atténuent d'ailleurs sensiblement ou même disparaissent complètement chez le Chimpanzé, animal le plus rapproché de l'espèce humaine.

## § 2. — Syphilis des animaux autres que le singe.

La kératite provoquée en inoculant le virus spécifique dans la cornée ou dans la chambre antérieure de l'œil du lapin (fig. 55), fut étudiée, au point de vue microbiologique et histologique, par Bertarelli (1), Greef et Clausen (2),

(1) Bertarelli, *Rivista d'Igiene*, 1906, vol. **17**; 1907, vol. **18**.
(2) Greef et Clausen, *Deutsch. med. Woch.*, 1906, nº 36, p. 1454.

Scherber (1), Tomasczewski (2), Grouven, etc. Au début du processus, on constate une dilatation des espaces lymphatiques qui séparent les lamelles et une légère multiplication des cellules étoilées. Plus tard, il se produit une assez forte infiltration constituée par des éléments mononucléés, infiltration qui peut être disposée en foyers et au niveau de laquelle on décèle des vaisseaux de nouvelle formation. Les altérations sont pour la plupart essentiellement parenchymateuses et n'aboutissent que rarement à l'ulcération. Elles sont presque toujours limitées à la cornée et intéressent parfois aussi l'iris. Ainsi, Tomasczewski et Scherber décrivent des petites papules se développant à la surface de l'iris et consistant, microscopiquement, en une accumulation de lymphocytes autour des vaisseaux sanguins. De son côté, Grouven a pu observer chez un lapin, le développement d'une lésion papuleuse ayant débuté sur l'iris, à la suite d'une kératite spécifique.

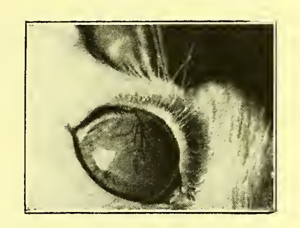


Fig. 55. — Kératite syphilitique du lapin.

Pour découvrir facilement le tréponème sur coupes imprégnées à l'argent, il est préférable de suivre le conseil de Greef et Clausen et de sectionner la cornée parallèlement à sa surface. On constate alors un nombre parfois considérable de spirochètes, logés le plus souvent entre les lamelles cornéennes et suivant fidèlement les ondulations de ces dernières (Voy. fig. 56). Levaditi et Yamanouchi (3) ont remarqué dans un cas, que « presque chaque espace interlamellaire contenait de nombreux parasites disposés bout à bout et réunis, au point de contact, par un mince filament colorable

(1) Scherber, *Verhandl. der Deutsch. dermat. Gesellsch. IXe Kongress.* Bern, 1907, p. 255.

(2) Tomasczewski, *Münch. med. Woch.*, 1907, n° 21.

(3) Levaditi et Yamanouchi, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1908, vol. **64**, p. 408.

par l'argent ». Cette disposition a permis de préciser le mode de division du tréponème, qui est celui de la *segmentation transversale*, précédée par la formation d'un amincissement au milieu du corps du parasite.

Les tréponèmes peuvent exister en grand nombre dans des régions de la cornée qui ne montrent aucune altération



Fig. 56. — Tréponèmes dans la cornée d'un lapin atteint de kératite syphilitique.

microscopique, ou qui sont peu lésées (Greef et Clausen, Levaditi et Yamanouchi). Ils paraissent être plutôt rares dans les zones les plus atteintes par le processus syphilitique. C'est là une constatation qui concorde avec les données fournies par l'étude de l'hérédo-syphilis et qui démontre l'influence parasiticide des réactions inflammatoires. Ajoutons que les spirochètes abondent surtout au voisinage de la membrane de Descémet et que, rares dans l'iris, ils sont totalement absents au niveau du cristallin et de la sclérotique.

La kératite spécifique du lapin peut *récidiver* à longue échéance, la rechute coïncidant avec une nouvelle pullulation du spirochète. Ainsi, Levaditi et Yamanouchi (*loc. cit.*) ont vu, *cent treize jours* après la guérison d'une première kératite, apparaître une nouvelle opacité de la cornée; sur coupes, l'altération se montrait extrêmement riche en

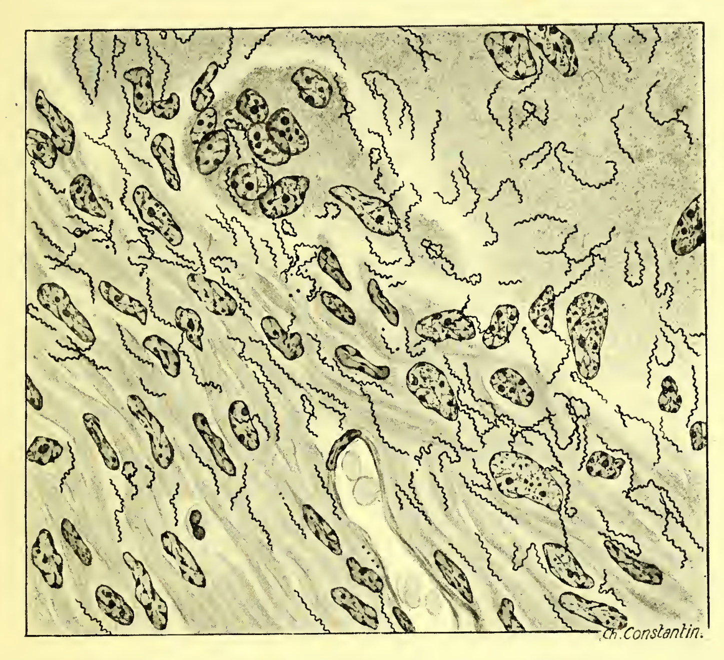



Fig. 57. — Syphilome microscopique de la période d'incubation (Chimpanzé).

parasites. Une observation analogue a été publiée par Grouven (1). Ce fait montre que le virus spécifique peut se conserver longtemps au point d'inoculation, sans engendrer la moindre réaction locale visible à l'œil nu. Il est très probable que ce virus persiste à l'état de tréponème et qu'il n'y a pas d'autres *formes de résistance* différentes du *spirochète type*. Ce qui nous le fait penser, c'est qu'après la guérison apparente de la kératite du lapin, il est encore

(1) Grouven, *Mediz. Klinik*, 1908, n° 8.

possible de déceler sur coupes des tréponèmes ayant conservé leurs caractères morphologiques.

L'étude histologique de la kératite syphilitique du lapin a permis de préciser le *mécanisme de l'incubation* qui précède l'apparition du premier accident spécifique. Levaditi et Yamanouchi (1) ont introduit dans la chambre antérieure de l'œil, chez le lapin, des fragments de cornée riche en tréponèmes, et ont étudié l'éclosion des lésions et le sort des spirochètes. Ces recherches ont montré qu'à chaque instant, pendant les trente à trente-cinq jours de l'incubation, il est possible de déceler des spirochètes typiques, tout d'abord au niveau du fragment inoculé, ensuite dans la cornée de l'animal en expérience. Les parasites pénètrent dans cette cornée et s'y multiplient activement, longtemps avant que les signes de kératite puissent se révéler macroscopiquement. Ces données et d'autres recueillies à la suite d'expériences faites sur le Chimpanzé (incubation du syphilome primaire) (2), ont permis de conclure que « *la période d'incubation s'explique par les difficultés que rencontrent les tréponèmes à s'acclimater à de nouvelles conditions de vie et de nutrition* ». En outre, *la découverte de parasites en voie de développement à chaque instant de l'incubation, prouve que celle-ci ne correspond pas, comme on l'a pensé, à un cycle évolutif du tréponème.*

Il est intéressant de rappeler que chez le Chimpanzé syphilisé, Levaditi et Yamanouchi ont constaté qu'en absence de toute altération macroscopique de la région inoculée (induration ou rougeur), et malgré l'état indemne de l'épiderme, les tissus dermiques peuvent être le siège d'altérations microscopiques et contenir de nombreux parasites (fig. 57). Les auteurs ont observé ce fait chez un

(1) Levaditi et Yamanouchi, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1908, vol. **64**, p. 50.

(2) Levaditi et Yamanouchi, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1908, vol. **64**, p. 313.

animal examiné trente-huit jours après l'inoculation de fragments de cornée de lapin, riche en virus. Avant toute apparition des lésions macroscopiques, il existait au point d'inoculation des lésions intéressant principalement les vaisseaux et qui étaient provoquées par une pullulation active du microbe de Schaudinn et Hoffmann. Il en résulte « que la période d'incubation qui précède le chancre, correspond à un développement progressif des lésions histologiques et à une multiplication lente du spirochète. *Le syphilome microscopique est donc de beaucoup antérieur à la lésion initiale du chancre visible à l'œil nu* (1).

Inutile d'insister sur l'importance de ces conclusions au point de vue de la prophylaxie de la syphilis et de l'inefficacité de l'excision du chancre syphilitique. Elles montrent que cette excision n'est d'aucune utilité en ce qui concerne la préservation de l'organisme contre la généralisation de l'infection spécifique.

Quant à la distribution des tréponèmes dans la kératite du cobaye, de la brebis (Bertarelli) (2) et du chien (Hoffmann et Brüning) (3), elle correspond en tous points à celle que nous avons décrite à propos de la kératite syphilitique du lapin (4).

(1) Cette conclusion est d'accord avec l'opinion avancée antérieurement par AUDRY (*Ann. de Dermat. et de Syphil.*, 1906, p. 218).

(2) BERTARELLI, *Riv. d'Igiene*, 1907, vol. 18.

(3) HOFFMANN et BRÜNING, *Deutsche med. Woch.*, 1907, n° 14; BRÜNING, *Berlin. klin. Woch.*, 1907, n° 9 (*Berl. med. Gesellsch.*, séance du 20 février 1907).

(4) Tout récemment, LEVADITI et YAMANOUCHI ont réussi à transmettre la syphilis au chat, en inoculant le virus dans la chambre antérieure de l'œil. Ils ont obtenu une kératite riche en tréponèmes (*Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, séance du 25 mai 1908).

## QUATRIÈME PARTIE

# TECHNIQUE

---

## CHAPITRE PREMIER

### RECHERCHE DU TREPONEMA PALLIDUM SUR FROTTIS ET SUR COUPES

La recherche du *Treponema pallidum* dans les divers produits syphilitiques est entrée dans le domaine de la pratique depuis qu'on a établi le rôle de ce parasite dans la genèse des manifestations spécifiques, et par suite son importance au point de vue du diagnostic de la vérole. Différents procédés ont été recommandés pour le mettre en évidence; notre but est de les étudier successivement, en insistant sur ceux qui sont à la fois les plus simples, les plus fidèles et les plus rapides (1).

On peut rechercher le spirochète soit sur des frottis de produits spécifiques (chancres, papules, suc ganglionnaire, etc., etc.), soit dans des liquides organiques (sang, urine, liquide céphalo-rachidien), soit enfin sur des coupes de tissus syphilitiques. L'examen se fait sur des préparations fixées et colorées, et aussi sur des préparations fraîches. Avant d'aborder l'étude de chacun de ces procédés en particulier, nous insisterons sur la technique du prélèvement des produits à examiner.

(1) Certaines parties de ce chapitre ont été reproduites d'après un travail publié par Levaditi dans la *Revue de médecine* (1907, vol. 27, n° 10, p. 940).

### § I. — Prélèvement du matériel.

Le prélèvement des produits spécifiques est un des temps les plus importants de la préparation. De lui dépend, en grande partie, le succès de la recherche du tréponème; l'inconstance des résultats obtenus au début, tenait, en effet, bien plus à une mauvaise technique dans ce prélèvement, qu'à la rareté des spirochètes, ou à l'insuffisance des procédés de coloration. Cette opération doit donc être faite très soigneusement et être guidée par nos connaissances sur les rapports entre le parasite et les tissus.

C'est dans les couches profondes de l'épiderme et *principalement dans le corps papillaire du derme*, qu'on décèle plus facilement le *Treponema pallidum;* c'est à ce niveau également qu'il y a le plus de chances de le rencontrer à l'état de pureté presque absolue. Il est établi actuellement, comme nous l'avons vu dans la troisième partie de cet ouvrage, que les parasites se multiplient de préférence à la périphérie des vaisseaux sanguins et lymphatiques, ainsi que dans les fentes qui séparent les fibrilles du tissu conjonctif. Il en résulte que la sérosité qu'on fait sourdre de la profondeur du derme soit par grattage, soit par une irritation quelconque, renfermera de nombreux spirochètes, surtout si l'opérateur a soin de procéder doucement et de ne pas provoquer d'hémorragie.

Ce liquide séreux, nommé *Reizserum* par Hoffmann, *rosée séreuse* par certains auteurs français (Thibierge, Nicolas), est généralement pauvre en éléments anatomiques et par conséquent facile à examiner. Il s'écoule aisément si on comprime les tissus d'une façon intermittente.

On se servira d'instruments stériles et on aseptisera autant que possible la région, sans cependant trop l'irriter. Si les téguments sont intacts, on pratiquera un décapage au savon, suivi d'un lavage à l'alcool et à l'éther, ou simplement à l'eau salée isotonique. Si l'accident présente une surface

couverte de squames, on les enlèvera et on nettoiera le fond de l'ulcération à l'eau bouillle ou à l'eau salée, de façon à mettre le derme à nu et à le débarrasser des produits qui le recouvrent. Enfin, pour prélever le plus grand nombre de parasites, on a recommandé certains procédés (excision, grattage, vésication, ponction, etc.), que l'on emploiera de préférence suivant qu'on pratiquera une ablation partielle ou totale, suivant qu'on voudra faire transsuder un peu de sérosité de l'intimité des tissus, suivant surtout la nature de la lésion qu'on désire examiner (1).

Le *chancre* est justiciable de l'ablation totale, de l'excision partielle, ou, le plus souvent, du grattage simple de sa surface. Le premier procédé, utile si l'on veut faire des coupes, est peu employé, car il est douloureux et a l'inconvénient de nécessiter l'incision de nombreux vaisseaux qui sont autant de voies ouvertes à l'infection. Le mode le plus habituel de l'excision partielle consiste à faire porter l'incision sur la totalité de la lésion, en la dirigeant parallèlement à la superficie. De cette façon, l'érosion chancreuse ne peut contaminer la surface de section, destinée soit à faire des frottis sur lame, soit à être soumise au raclage. La méthode la plus pratique est celle du *grattage*; si on est en présence d'une lésion *sèche*, on en gratte la surface avec une curette tranchante, ou avec un vaccinostyle. On voit bientôt sourdre des gouttelettes de sérosité et le suintement s'établit définitivement. Si l'accident est *ulcéreux* et recouvert de croûtes, on aura soin de bien nettoyer sa surface et de mettre à nu le derme, au niveau duquel on pratiquera le même grattage, ou on prélèvera quelques fragments de tissu.

L'examen des taches de *roséole* et des *papules* peut être fait

(1) Tout récemment, Zabolotny (*Congrès d'Hygiène de Berlin*, septembre 1907) a recommandé l'emploi d'un procédé qui permet d'obtenir du suc de chancre ou de papule très riche en tréponèmes ; il consiste à scarifier légèrement la surface et à appliquer une ventouse de Bier.

après scarification, ou bien après l'emploi d'un vésicatoire (Levaditi et Petresco). Ce dernier procédé consiste à poser un petit vésicatoire cantharidien sur la surface des lésions cutanées et à recueillir le liquide accumulé dans la phlyctène après six à huit heures de contact. Ce liquide sert à faire des frottis que l'on colore d'après la méthode de Giemsa (1).

La recherche des tréponèmes dans les *ganglions* correspondant au chancre est plus délicate. L'extirpation, suivie d'incision et de prélèvement à la surface de section, est un procédé peu pratique et auquel on ne devrait pour ainsi dire jamais recourir. La ponction, méthode préférée de Schaudinn et Hoffmann (2), est le moyen le plus simple; il consiste en une aspiration aseptique du suc ganglionnaire à l'aide d'une seringue de Pravaz stérilisée, pourvue d'une aiguille à large ouverture. On évitera autant que possible le mélange du sang ou de particules de tissu ganglionnaire à cette sérosité. D'ailleurs, la ponction n'est pas exclusivement réservée aux ganglions ; elle fut encore appliquée, il est vrai rarement, à l'examen des papules (Herxheimer et Hübner) et des gommes ramollies. Cependant, comme l'a montré Lipschütz, le liquide gommeux étant un produit de dégénérescence, il ne contient pas de parasites; c'est dans le fond et les parois de la gomme qu'on les rencontre le plus souvent. Aussi, lorsqu'on aura à faire des recherches sur une gomme à l'état de crudité, le moyen le plus sûr sera de l'inciser et de prélever un peu de tissu sur la paroi.

## § 2. — Préparations fraîches.

C'est en examinant à l'état frais du suc d'accident primaire, sans fixation, ni coloration, que Schaudinn a vu pour

(1) Flexner recommande de provoquer la vésication au moyen de l'ammoniaque (*The medical News*, décembre 1905).

(2) Schaudinn et Hoffmann, *Deutsch. med. Woch.*, 1905, n° 18.

la première fois le *Treponema pallidum*. Ce procédé a l'avantage d'être rapide et de fournir des renseignements sur la réfringence, la mobilité et la vitalité du parasite. Cependant, l'extrême ténuité du microbe, sa grande fragilité et surtout sa faible réfringence rendent ce genre de recherche assez difficile; il nécessite, en effet, une grande habitude de l'œil. Si le liquide est assez clair, on peut l'examiner soit en goutte pendante, soit entre lame et lamelle. Mais, si la partie prélevée est solide, ou si le suintement est trop épais, on l'examinera après l'avoir dilué ou dissocié dans une solution saline isotonique. On aura soin de faire cet examen aussitôt que possible après le prélèvement. La technique suivante nous paraît la meilleure :

On dépose une gouttelette de la lymphe qui s'écoule à la surface du chancre, entre une lame et une lamelle et on examine immédiatement à l'aide d'un éclairage artificiel, de préférence le bec Auer (oculaire compensateur 8, objectif 12 à immersion de Zeiss). On réussit ainsi à distinguer les tréponèmes, surtout si on les cherche dans les parties de la préparation où il y a peu de cellules et de débris cellulaires.

L'emploi de l'*ultra-microscope* (*éclairage latéral*), recommandé récemment par Landsteiner et Mucha (1), a beaucoup facilité la découverte des spirochètes à l'état frais. Voici les détails du procédé dont se sont servis ces auteurs :

*Mode d'emploi de l'ultra-microscope* (2). — Le dispositif se compose d'une source lumineuse, d'un condensateur spécial et d'un statif de microscope, muni d'un objectif à sec ou à immersion, et d'un oculaire compensateur (fig. 58).

La *source lumineuse* est un arc voltaïque de 20 ampères, à réglage automatique, ou une lampe de Nernst, ou enfin

(1) Landsteiner et Mucha, *Wiener klin. Woch.*, 1906, n° 45.

(2) Zeiss et Leitz ont fabriqué des appareils se rapprochant de celui que nous décrivons. On trouvera la description détaillée de l'ultra-microscope de Leitz-Cogit, dans le travail de Gastou (*La Presse médicale*, 1908, n° 30, p. 237). Les figures reproduites ci-dessus nous ont été fournies gracieusement par M. Gastou.

un fort bec Auer. Une lentille convergente permet de diriger les rayons vers le miroir du microscope.

Le *condensateur* (fig. 59, *c*), que l'on peut appliquer sur un statif ordinaire, est constitué par un disque en cristal taillé en cône tronqué, au-dessous duquel vient se placer un autre disque métallique noir ; ce dernier masque une

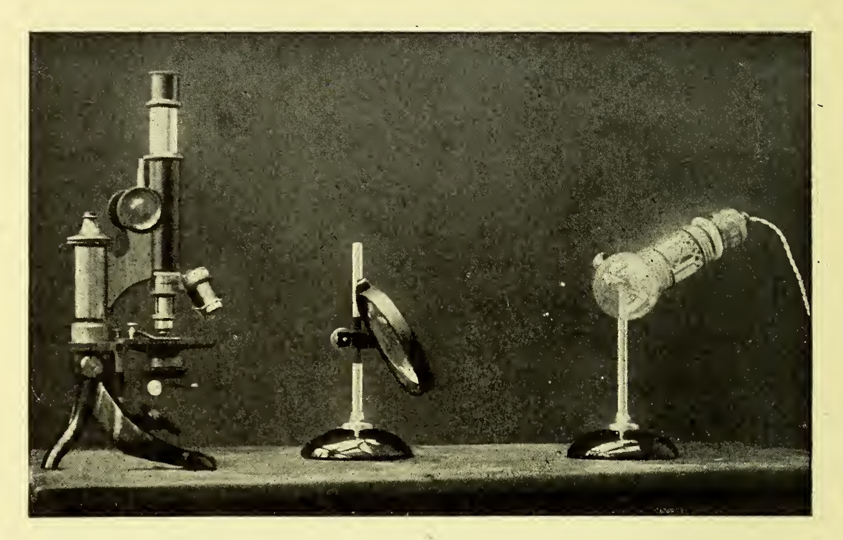


Fig. 58. — Dispositif du microscope à éclairage latéral. Système Leitz-Cogit. (*D'après* Gastou.)

partie seulement de la surface du condensateur et ne laisse passer vers l'objectif que des rayons obliques.

Grâce à ce dispositif, l'objet placé sur le condensateur n'est éclairé que latéralement et repose sur un fond noir ; il est blanc et brillant, et se détache nettement sur le fond sombre du champ microscopique.

*Mode d'emploi.* — Une goutte de sérosité provenant de lésions syphilitiques, est diluée avec de l'eau salée et déposée entre une lame spéciale et une lamelle, de façon que la couche de liquide soit uniforme et dépourvue de bulles d'air. La lame, plus épaisse que d'ordinaire, est taillée en cristal ; on la nettoiera soigneusement avant de s'en servir, en la couvrant d'une couche de collodion, qu'on enlèvera au

moment où la dessiccation est presque complète (Mouton). On évitera l'évaporation du liquide à examiner, en bordant la lamelle d'une couche de vaseline.

La lame est ensuite placée sur la platine du microscope, après avoir déposé quelques gouttes d'huile à immersion sur le condensateur. En exerçant une légère pression sur la lame, on étale l'huile, tout en ayant soin d'éviter les bulles d'air.

L'examen est fait tout d'abord avec un petit grossissement. En déplaçant le miroir du microscope, on réussit à centrer le foyer lumineux, qui apparaît comme un cercle clair à la surface de la lamelle. On recherche ensuite le tréponème en se servant d'un oculaire compensateur 18 et d'un fort objectif à sec (n° 7 de Reichert, par exemple). Le parasite, blanc et brillant, montre des ondulations régulières et laisse voir des mouvements latéraux et de progression. D'autres fois il se présente comme un filament mince, irrégulièrement ondulé, ou encore comme une ligne en zig-zags (Voy. fig. 7 et 8, p. 157). Il est en général facile à différencier du *Spirochæta refringens*, dont les mouvements sont plus rapides et les tours de spires plus larges. L'aspect brillant du tréponème, contrastant avec le

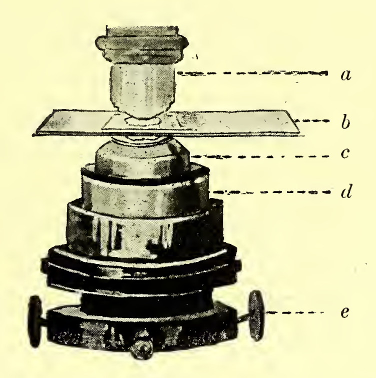



Fig. 59. — Condensateur permettant l'éclairage latéral. Système Leitz-Cogit. (*D'après* Gastou.)

fond noir de la préparation, facilite beaucoup la recherche du parasite de Schaudinn dans les produits spécifiques (1).

## § 3. — Préparations fixées et colorées sur frottis.

La coloration des tréponèmes sur frottis peut être réalisée soit avec des mélanges colorants, soit avec des solutions monochromiques. Les premiers sont préférables lorsqu'on désire étudier les détails de structure du parasite et ses rapports avec les éléments cellulaires; les secondes permettent de colorer rapidement le spirochète et sont plus avantageuses lorsqu'on se propose de faire le diagnostic rapide d'une lésion présumée spécifique.

### I. — Mélanges colorants.

1° ***Procédé lent de Giemsa*** (2). — Pour obtenir des préparations irréprochables, il est nécessaire de *faire les frottis soigneusement et de bien fixer avant de colorer.*

Les *frottis* seront faits sur lame ou sur lamelle. Une goutte de la sérosité claire qui s'écoule après le grattage du chancre, sera déposée sur une lame et étalée en couche mince et uniforme. S'il s'agit de particules solides, on les écrasera entre deux lamelles, en les délayant dans un peu d'eau salée.

La *meilleure fixation* est la fixation par l'alcool méthylique ou par l'alcool absolu. On verse dans un petit cristallisoir une certaine quantité d'alcool et on y plonge les lames ou les lamelles après séchage à l'air ; on couvre et on laisse en contact pendant une demi-heure ou plus.

On se sert ensuite d'un mélange colorant composé de bleu azur, d'éosine, de glycérine et d'alcool méthylique, mélange préparé par Grübler et étiqueté : *Giemsa's*

(1) Les constatations de Landsteiner et Mucha ont été confirmées par Hoffmann et Beer, *Berl. klin. Woch.*, 1907, n° 12.

(2) Giemsa, *Centralb. für Bakteriolog.*, 1905, vol. **36**, fasc., II p. 308; *Deutsih. med. Woch.*, 1905, n° 26, p. 1026.

*Lösung für die Romanowsky-Färbung.* En voici la constitution exacte :

| | |
|---|---|
| *Azur II — Éosine* | 3 grammes. |
| *Azur II* (1) | 0,8 — |
| *Glycérine* (Merck, chimiquement pure) | 250 cent. cubes. |
| *Alcool méthylique* | 250 — |

Au moment de l'emploi, on dissout environ 15 gouttes de ce mélange dans 10 centimètres cubes d'eau, on verse le contenu dans une boîte de Petri et on y introduit les préparations. Après un contact de plusieurs heures, on lave à l'eau, on sèche sur papier filtre et on monte dans le baume.

### 2° *Procédés rapides de Giemsa.*

*a*) **Méthode au carbonate de soude.** — On verse dans un verre à pied 10 centimètres cubes d'eau distillée et 5 à 10 gouttes d'une solution à 0,1 p. 100 de carbonate de soude. On ajoute, en ayant soin d'agiter le liquide, 10 gouttes du mélange colorant de Giemsa. La coloration dure de trois quarts d'heure à une heure.

*b*) **Méthode par le chauffage** (2). — Giemsa a récemment modifié le procédé proposé par Preis (3), basé sur l'emploi de la chaleur; il a réussi à rendre plus rapide la coloration des tréponèmes sur frottis. Voici comment il opère :

α) *Frottis.* — Les frottis sont faits sur lame et non pas sur lamelle; la couche sera aussi mince que possible.

β) *Fixation.* — Il n'est pas nécessaire de fixer les préparations faites depuis un certain temps; la simple dessiccation suffit dans ce cas. Les frottis frais seront fixés en les passant trois fois par la flamme d'un bec de Bunzen à moitié ouvert, ou d'une lampe à alcool.

γ) *Coloration.* — La substance colorante sera préparée en

(1) L'*azur II* est un mélange d'*azur de méthylène et de bleu de méthylène* à parties égales.

(2) Giemsa, *Deutsch. med. Woch.*, avril 1907, p. 662.

(3) Preis, *Soc. médic. de Budapest*, décembre 1905.

versant 10 gouttes du mélange de Giemsa dans une éprouvette graduée contenant 10 centimètres cubes d'eau distillée, en ayant soin d'éviter *la moindre trace d'acide.* On empêchera la formation de précipités en se servant de récipients très propres et en agitant doucement l'éprouvette pendant qu'on laisse tomber une à une les gouttes de couleur. Le mélange ne sera d'ailleurs préparé qu'au moment même de l'emploi. Giemsa recommande de renforcer le pouvoir colorant en ajoutant 5 à 10 gouttes d'une solution de carbonate de soude à 1 p. 1000.

La coloration sera faite de la façon suivante : on maintient la lame chargée de produits syphilitiques à l'aide d'une pince appropriée et on y dépose quelques gouttes du mélange colorant. On chauffe pendant quelques secondes au-dessus de la flamme d'un bec de Bunzen à moitié ouvert, jusqu'au dégagement de vapeurs, en évitant l'ébullition. On jette ensuite le liquide et on le remplace par une nouvelle quantité de couleur. On chauffe à nouveau pendant quelques secondes et on répète une dernière fois l'opération. Faire durer le dernier chauffage pendant une ou deux minutes. On lave à l'eau, on dessèche sur papier filtre et on fait l'inclusion (baume de Canada et lamelle).

Dans les préparations traitées par ces procédés, *les tréponèmes apparaissent colorés en violet rougeâtre.* La première méthode est préférable lorsqu'on désire étudier les détails de structure, les rapports entre les parasites et les éléments cellulaires, etc.

3° ***Procédé de Marino*** (1). — Ce procédé est, avec ceux de Giemsa, le plus employé. On se sert d'une couleur bleue préparée par Marino et qui est fournie à l'état de poudre (2).

(1) MARINO, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1905, vol. **19**, p. 351.

(2) Préparation de la poudre de Marino :

| | |
|---|---|
| *Bleu de méthylène* | $0^{gr},50$ |
| *Bleu azur* | $0^{gr},50$ |
| *Eau* | 100 grammes. |

Cette solution est mélangée à parties égales avec une solution de carbonate de soude à 0,50 p. 100. Après un séjour de vingt-quatre à quarante-huit heures

La solution colorante s'obtient en dissolvant $0^{gr},04$ de cette poudre dans 20 centimètres cubes d'alcool méthylique pur ; on verse sur la lame non fixée quelques gouttes de cette solution et on prolonge le contact pendant trois minutes. Ensuite on ajoute, *sans égoutter*, le même volume d'une solution aqueuse d'éosine à $0^{gr},05$ p. 1000. On lave à l'eau courante après deux minutes de contact, on dessèche et on monte dans le baume.

4° ***Procédé de Hoffmann et Halle*** (1). — Ces auteurs emploient un procédé spécial dérivé de celui de Weidenreich (2) (coloration du sang) et de Kayser (3) (capsules bactériennes). Il diffère de la méthode de Giemsa par le mode de fixation, qui substitue les vapeurs d'osmium à l'alcool.

On verse dans un verre de montre quelques centimètres cubes d'une solution d'acide osmique à 1 p. 100 additionnée de 10 gouttes d'acide acétique, et on introduit le récipient dans une boîte de Petri. Des lames, *bien propres*, sont déposées dans la même boîte, au-dessus du verre de montre ; on couvre, afin d'empêcher l'évaporation de l'acide osmique et on prolonge le contact pendant deux minutes. Ensuite on étale le matériel à examiner sur la surface de la lame qui a été exposée aux vapeurs osmiques, et on soumet de nouveau la préparation à l'influence de ces vapeurs (deux minutes). On dessèche à l'air, on traite par une solution très étendue (rouge clair) de permanganate de potasse et on colore d'après le procédé lent de Giemsa (Voy. p. 378).

à 37°, on ajoute une solution aqueuse d'éosine dont le titre oscille entre $0^{gr},10$ et $0^{gr},30$ p. 100. On filtre et on obtient une poudre soluble dans l'eau et l'alcool méthylique.

(1) Hoffmann et Halle, *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 31.

(2) Weidenreich, *Folia Hæmatolog.*, 1906, n° 1.

(3) Kayser, *Centralb. für Bakteriolog*, vol. **41**, fasc. 1.

## II. — Couleurs simples.

1° ***Procédé de Herxheimer*** (1). — Cet auteur se sert d'une solution de *violet de gentiane* saturée à chaud. Les préparations *fixées à l'alcool* sont maintenues pendant quinze minutes en contact avec le colorant, lavées à l'eau, séchées et montées dans le baume (2).

2° ***Procédé de Borrel et Burnet*** (3). — Ce procédé n'est autre que celui recommandé par Löffler pour la coloration des cils microbiens. Borrel et Burnet diluent préalablement les produits syphilitiques dans 3 ou 4 gouttes d'eau distillée et déposent sur une lame propre, une série de gouttelettes de cette dilution. Après dessiccation et fixation par la chaleur, on verse sur la lame le mordant de Löffler, dont voici la composition :

| | |
|---|---|
| *Solution aqueuse de tanin*, à 25 p. 100...... | 10 cent. cubes. |
| *Solution saturée à froid de sulfate ferreux*.... | 5 — |
| *Solution alcoolique saturée de fuchsine*....... | 1 — |

On chauffe jusqu'au dégagement de vapeurs, on égoutte et on répète l'opération deux ou trois fois. On colore ensuite par la solution de Ziehl (fuchsine phéniquée), en chauffant légèrement. Lavage à l'eau; dessiccation; montage au baume. *Les tréponèmes se colorent en rouge vif.*

3° ***Procédé de Proca et Vasilesco*** (4). — Les préparations sont fixées pendant trente minutes par l'alcool absolu et mordancées à l'aide du mélange suivant :

| | |
|---|---|
| *Acide phénique*.......................... | 50 cent. cubes. |
| *Tanin*.................................. | 40 grammes |
| *Eau*.................................... | 100 cent. cubes. |
| *Fuchsine* (solution alcoolique à 2gr,5 p. 100). | 100 — |

(1) Herxheimer, *Münch. med. Woch.*, 1905, n° 59.

(2) Un léger chauffage facilite la coloration (une minute).

(3) Borrel et Burnet, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1906, vol. **60**, p. 212.

(4) Proca et Vasilesco, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1905, vol. **58**, p. 1044.

Le mordançage dure dix minutes. Lavage à l'eau, puis coloration par le *violet de gentiane phéniqué* pendant dix minutes.

| | |
|---|---|
| *Violet de gentiane* en solution alcoolique concentrée | 10 cent. cubes. |
| *Acide phénique* | 5 — |
| *Eau distillée* | 100 — |

Lavage, séchage, montage dans le baume.

4° ***Procédé à l'argent, Stern*** (1). — Les frottis de sérosité syphilitique, faits sur lames, sont desséchés à l'air et maintenus pendant quelques heures à 37°. Les lames sont ensuite introduites dans un récipient en verre incolore, contenant une solution de nitrate d'argent à 10 p. 100, et placées à la *lumière diffuse*. Au bout de quelques heures, les préparations deviennent brunâtres et offrent un aspect métallique ; à ce moment on les retire, on les lave à l'eau et on les dessèche. Il faut éviter d'exposer le récipient à la lumière solaire directe ; dans ces conditions, la réduction s'opère trop rapidement et provoque la formation de précipités. Les frottis traités par ce procédé, montrent des tréponèmes colorés en noir ou en brun foncé (Voy. fig. 19, p. 208); les résultats obtenus par Stern ont été confirmés par Flexner (2), qui a apporté de légères modifications à cette technique.

## § 4. — Coloration du tréponème dans les liquides organiques (sang, liquide céphalo-rachidien, urine, etc.).

***Sang.*** — Lorsque les parasites existent en grand nombre dans le sang, comme il arrive parfois chez les hérédo-syphilitiques, on peut les déceler soit par l'examen direct, soit en se servant de l'ultra-microscope (Hoffmann). Il n'en est pas de même de l'examen du sang des syphilitiques secon-

(1) Stern, *Berlin. klin. Woch.*, 1907, vol. **24**, n° 14, p. 400.
(2) Flexner, *The Journal of experim. Med.*, 1907, vol. **9**, n° 4, p. 464.

daires, qui ne contient que de très rares tréponèmes. Il est indiqué alors d'employer un des procédés suivants :

a) *Procédé de Nœggerath et Staehelin* (1). — On mélange environ un centimètre cube de sang pris dans la veine du bras, ou au lobule de l'oreille, à 10 centimètres cubes d'une solution aqueuse d'acide acétique à 1/3 p. 100. Après la dissolution des hématies, on centrifuge et on fait des frottis avec le dépôt. On colore d'après la méthode lente de Giemsa.

b) *Procédé de Nattan-Larrier et Bergeron* (2). — On répartit 10 centimètres cubes de sang puisé dans la veine du bras, dans deux ballons contenant chacun 100 centimètres cubes d'eau distillée stérilisée. Le liquide est centrifugé et le dépôt sert à faire des frottis. On dessèche à 37° et on fixe à l'alcool-éther. Les lames sont plongées pendant vingt-quatre heures dans une solution de nitrate d'argent à 0,3 p. 100; elles sont lavées ensuite avec de l'eau distillée et traitées pendant quinze minutes, par la solution réductrice de Van Ermenghem (Voy. p. 385). Les tréponèmes apparaissent colorés en noir. Rappelons que Ravaut et Ponselle ont appliqué avec succès la méthode à l'argent (Levaditi) à la recherche des spirochètes sur *coupes* de sang de nouveau-né hérédo-syphilitique.

Quant à la coloration des tréponèmes dans le *liquide céphalo-rachidien* et l'*urine*, elle sera appliquée sur des frottis faits avec le dépôt obtenu par la centrifugation préalable de ces liquides. On emploiera de préférence les procédés de Giemsa.

## § 5. — Préparations fixées et colorées sur coupes.

L'extrême ténuité du tréponème et sa faible affinité pour les matières colorantes, font que les méthodes employées couramment en histologie sont incapables de mettre en

(1) Nœggerath et Staehelin, *Münch. med. Woch.*, 1905, n° 35.
(2) Nattan-Larrier et Bergeron, *La Presse médicale*, 1906, n° 3, p. 19.

évidence ces parasites dans les tissus syphilitiques. C'est grâce à l'emploi des procédés à l'argent qu'il a été possible de révéler la présence du microbe dans ces tissus. Comme nous l'avons déjà vu, c'est Volpino qui, le premier, eut l'idée d'utiliser les sels d'argent pour la recherche du spirochète dans les diverses manifestations de la syphilis acquise et héréditaire. Son procédé, relativement imparfait, fut dans la suite modifié et amélioré par d'autres observateurs. Cependant nous devons citer, à titre de curiosité, car elle n'est pas pratique, une méthode employée par Herxheimer et Hübner (1), et qui permit de colorer pour la première fois les tréponèmes sur une coupe de chancre. Elle consiste à traiter les préparations par le *bleu du Nil*, à déshydrater par l'alcool, puis à éclaircir à l'essence de girofle.

Nous possédons actuellement plusieurs méthodes de coloration à l'argent, à la fois simples et fidèles. Les voici :

1° ***Procédé primitif de Volpino*** (2). — Des coupes à la paraffine, préalablement montées sur lame et traitées au xylol, à l'alcool et finalement à l'eau distillée, sont maintenues de vingt-quatre à quarante-huit heures dans le bain suivant :

| | |
|---|---|
| *Nitrate d'argent* | 0gr,50 |
| *Eau distillée* | 100 cent. cubes. |

Puis, lavage à l'eau distillée et réduction par le *liquide de Van Ermenghem :*

| | |
|---|---|
| *Tanin* | 3 grammes. |
| *Acide gallique* | 5 — |
| *Acétate de soude fondu* | 10 — |
| *Eau distillée* | 350 cent. cubes. |

Après un contact d'un quart d'heure, on remet les préparations dans un nouveau bain d'argent, jusqu'à ce que les coupes deviennent brunâtres. Lavage à l'eau. Déshydratation et montage dans le baume.

(1) Herxheimer et Huebner, *Deutsch. med. Woch.*, 1905, n° 26.
(2) Volpino, *R. Accad. di Torino*, 14 juillet 1905.

2° ***Procédé de Levaditi*** (1). — (Préférable pour la coloration des tréponèmes dans les organes des hérédo-syphilitiques).

Des fragments d'organes ayant environ 1 à 2 millimètres d'épaisseur, sont fixés pendant vingt-quatre heures dans du formol à 10 p. 100. Durcissement dans l'alcool à 96° durant vingt-quatre heures, puis, lavage à l'eau distillée jusqu'à ce que les fragments tombent au fond du récipient. On plonge alors les tissus dans la solution suivante (bocaux hermétiquement fermés avec bouchon en verre et très propres) :

| | |
|---|---|
| *Nitrate d'argent* | 1gr,5 à 3 grammes. |
| *Eau distillée* | 100 cent. cubes. |

On maintient les récipients pendant trois jours à 38° et à l'obscurité. Lavage à l'eau distillée et réduction par le mélange suivant (Ramon y Cajal) :

| | |
|---|---|
| *Acide pyrogallique* | 4 grammes. |
| *Formol* | 5 cent. cubes. |
| *Eau distillée* | 95 — |

La réduction dure vingt-quatre heures.

Ensuite, déshydratation à l'alcool absolu, xylol, puis coupes à la paraffine (5 $\mu$ *au maximum*). Enfin, coloration par l'un des procédés suivants :

*Giemsa.* — Les coupes sont traitées par le mélange de Giemsa non dilué pendant quelques minutes, puis lavées à l'eau et différenciées avec de l'alcool absolu, auquel on ajoute quelques gouttes d'essence de girofle. Éclaircissement à l'essence de bergamote; xylol, baume, etc.

*Bleu de toluidine.* — Coloration par une solution concentrée de bleu de toluidine, différenciation à l'alcool additionné de quelques gouttes du mélange éther-glycériné d'Unna, éclaircissement à l'essence de bergamote; xylol, baume, etc.

*Rouge neutre — bleu de méthyle* (Manouélian). — Les coupes sont traitées tout d'abord par une solution à 1 p. 100 de bleu de méthyle, puis lavées à l'eau. On colore ensuite avec une solution de rouge neutre à moitié saturée, et on différencie à l'alcool absolu; xylol, baume, etc.

(1) Levaditi, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1905, vol. **49**, p. 326.

3° ***Procédé de Levaditi* et *Manouélian*** (1) (Préférable pour la coloration des tréponèmes dans les tissus syphilitiques biopsiés).

Fixation des fragments de 1 à 2 millimètres d'épaisseur dans une solution de formol à 10 p. 100 pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures. Durcissement par l'alcool à 96 degrés pendant vingt-quatre heures. Lavage à l'eau distillée jusqu'à ce que les fragments tombent au fond du récipient. Imprégnation par la solution suivante :

| | |
|---|---|
| *Pyridine*................................... | 10 cent. cubes. |
| *Solution de nitrate d'argent à 1 p. 100* (eau distillée).................................. | 90 — |

Les bocaux, hermétiquement fermés, sont maintenus à la température de la chambre pendant deux heures, et à 50-55 degrés (2), pendant trois à cinq heures (cette durée varie suivant l'épaisseur et la perméabilité des tissus). Lavage à l'eau distillée et réduction par le mélange suivant :

| | |
|---|---|
| *Pyridine*................................... | 17 cent. cubes. |
| *Acétone*................................... | 10 — |
| *Solution d'acide pyrogallique à 4 p. 100 dans de l'eau distillée*.......................... | 90 — |

On maintient le contact pendant quelques heures; suivent le traitement par l'alcool, le xylol et l'inclusion à la paraffine (coupes de 5 $\mu$ *au maximum*).

Coloration des coupes au bleu d'Unna ou au bleu de toluidine et différenciation à l'aide du mélange éther-glycériné d'Unna.

Les parasites apparaissent en noir, les tissus en jaune pâle (Voy. *Planche II*, fig. 2).

4° ***Nouveau procédé de Bertarelli et Volpino*** (3). — Les fragments de tissus fixés à l'alcool à 96°, sont plongés pendant quatre jours dans un bain de nitrate d'argent ayant la composition suivante :

(1) Levaditi et Manouélian, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1906, vol. **60**, p. 134.

(2) Étuve à paraffine.

(3) Bertarelli et Volpino, *Centralb. für Bakteriolog.*, 1906, vol. **41**, fasc. I, p. 74.

| | |
|---|---|
| *Nitrate d'argent*...................... | $1^{gr},5$ |
| *Eau distillée*.......................... | 50 cent. cubes. |
| *Alcool à 96°*.......................... | 50 — |
| *Acide acétique pur*.................... | IV à V gouttes. |

Lavage à l'eau distillée et réduction par le réducteur de Van Ermenghem (Voy. p. 385).

# CHAPITRE II

## TECHNIQUE DU SÉRO-DIAGNOSTIC DE LA SYPHILIS

1° ***Procédé de la déviation du complément*** (Wassermann).

Pour faire le séro-diagnostic de la syphilis, on doit préparer :

a) *L'ambocepteur hémolytique ;*

b) *Le complément* (*sérum de cobaye*) *;*

c) *L'émulsion de sang de mouton ;*

d) *L'extrait de foie* (ou d'autres *organes contenant des lipoïdes*).

e) *Le sérum à examiner.*

a) **L'ambocepteur**. — Pour préparer l'ambocepteur hémolytique, on injectera sous la peau des lapins de 5 à 10 centimètres cubes de sang de mouton préalablement défibriné, puis centrifugé, et on répétera cette injection après un intervalle de cinq à six jours. Après deux ou trois inoculations, on saignera l'animal à la carotide, on recueillera le sérum et *on le soumettra pendant trente à trente-cinq minutes à 56°, dans des tubes à essai stériles.*

*Titrage du sérum hémolytique.* — Une série de tubes, longs de 12 centimètres et larges de 1 centimètre, reçoivent des quantités variables d'ambocepteur, puis 0,1 d'une solution à 50 p. 100 de sérum de cobaye dans de l'eau salée à 9 p. 1000, et enfin un centimètre cube d'une émulsion de sang de mouton à 5 p. 100. On ramène le volume total à 3 centimètres cubes, en ajoutant de l'eau salée. *L'hémolyse complète indiquera la dose d'ambocepteur qui servira aux expériences de séro-diagnostic.*

**Schéma.**

| AMBO-CEPTEUR. | *Complément de cobaye.* (50 p. 100). | *Sang* (5 p. 100). | EAU SALÉE. | HÉMOLYSE. |
|---|---|---|---|---|
| 0,1 $\frac{1}{100}$ | 0,1 | 1,0 | 1,8 | Zéro. |
| 0,1 $\frac{1}{80}$ | » | » | » | Zéro. |
| 0,1 $\frac{1}{50}$ | » | » | » | Zéro. |
| 0,1 $\frac{1}{20}$ | » | » | » | Partielle. |
| 0,1 $\frac{1}{10}$ | » | » | » | Complète. |
| 0,1 $\frac{1}{5}$ | » | » | » | Id. |

La dose d'ambocepteur est, dans ce cas, 0,1 *d'une solution à 1 p. 10.*

b) **Le complément de cobaye.** — Le sang de cobaye, recueilli par saignée à la carotide, est défibriné et centrifugé. Le sérum clair est dilué à 50 p. 100 avec de l'eau salée isotonique et employé à la dose *d'un dixième de centimètre cube.* Il est préférable de saigner l'animal le jour même de l'expérience, pour éviter l'atténuation du complément qui s'opère assez rapidement.

c) **L'émulsion de sang de mouton.** — On défibrine stérilement du sang de mouton obtenu par saignée à la jugulaire. Le sang peut être conservé à la glacière pendant plusieurs jours, s'il est à l'abri des germes. Au moment de l'emploi, on prépare l'émulsion en versant 5 centimètres cubes de sang dans 95 centimètres cubes d'eau salée isotonique.

d) **L'extrait de foie.** — On recueille aseptiquement du *foie de nouveau-né* (*syphilitique ou non*), et on le triture finement soit dans l'appareil de Borrel, soit dans celui de Latapie, en ayant soin d'employer le moins possible d'eau salée à 9 p. 1000. On verse la bouillie dans des boîtes de Petri stériles et on la dessèche dans le vide, sur de l'acide sulfurique. Au moment de l'emploi, on triture dans un

mortier d'agathe *un gramme* de poudre hépatique, que l'on suspend dans *30 centimètres cubes* d'eau salée isotonique. On laisse le tout en contact pendant dix à vingt heures à la glacière, on centrifuge et on recueille le liquide clair surnageant. Ce liquide sert comme « *antigène* ».

e) **Le sérum à examiner.** — On retire chez le malade, par ponction intraveineuse, 10 centimètres cubes de sang. Le sérum recueilli après coagulation, est centrifugé et *soumis pendant trente à trente-cinq minutes, à la température de 56°.*

Expérience de séro-diagnostic. — Dans une série de petits tubes à essai, on verse successivement les quantités mentionnées ci-dessous *d'eau salée isotonique* (1°), *d'extrait hépatique* (2°), *de sérum du malade* (3°) et *de complément de cobaye* (4°). On laisse séjourner les tubes pendant *une heure et demie* à 37°, puis on ajoute l'*ambocepteur* (5°, dose hémolysante), et le *sang de mouton* (6°). Après quinze ou vingt minutes de séjour à 37°, on lit les résultats. *Dans les tubes contenant du sérum de syphilitique, l'hémolyse sera nulle* ; par contre, *dans les tubes témoins* (*complément + ambocepteur + sérum d'individus non syphilitiques*), *la dissolution des hématies sera complète.*

**Schéma.**

| EAU SALÉE (1°). | EXTRAIT de foie (2°). | SÉRUM du malade (3°). | COMPLÉMENT (sol. 50 p. 100) (4°). | AMBOCEPTEUR 1 : 10 (5°). | SANG de mouton 5 p. 100 (6°). | RÉSULTAT. Sérum SYPHILITIQUE. | RÉSULTAT. Sérum NORMAL. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1,5 | 0,1 | 0,2 | 0,1 | 0,1 | 1 c. c. | Zéro. | Complet. |
| 1,4 | 0,2 | 0,2 | 0,1 | 0,1 | 1 c. c. | Zéro. | Complet. |
| 1,3 | 0,3 | 0,2 | 0,1 | 0,1 | 1 c. c. | Zéro. | Pr. compl. |
| 1,6 | — | 0,2 | 0,1 | 0,1 | 1 c. c. | Complet. | Complet. |
| 1,7 | 0,1 | — | 0,1 | 0,1 | 1 c. c. | Complet. | » |
| 1,6 | 0,2 | — | 0,1 | 0,1 | 1 c. c. | Complet. | » |
| 1,5 | 0,3 | — | 0,1 | 0,1 | 1 c. c. | Complet. | » |
| 1,8 | — | — | 0,1 | 0,1 | 1 c. c. | Complet. | » |
| 2,0 | — | — | — | — | 1 c. c. | Zéro. | » |

Lorsqu'on désire examiner le *liquide céphalo-rachidien* des paralytiques généraux, on procédera de la même manière, en remplaçant le sérum par 0,2 centimètres cubes de ce liquide (colonne 3).

2° ***Procédés secondaires.***

a) *Procédé de Porges* (1). — On prépare une émulsion de *lécithine* (*ovo-lécithine* Merk), dans de l'eau salée isotonique. $0^{gr},2$ de lécithine est trituré dans un mortier d'agathe et émulsionné dans 100 centimètres cubes d'eau salée à 9 p. 1000, en ayant soin d'ajouter le liquide lentement et par petites quantités. Ensuite, on verse dans des tubes étroits, 1 centimètre cube de cette émulsion et un volume égal du sérum à étudier. On examine les tubes après quelques heures de séjour à 38°. Le sérum des syphilitiques provoque une précipitation de la lécithine, tandis que les sérums normaux se montrent généralement inactifs.

Ce procédé donne des résultats moins constants que celui basé sur l'empêchement de l'hémolyse.

b) *Procédé de Klausner* (2). — On mélange, dans des tubes à essai étroits, du sérum à examiner et de l'eau distillée à raison de $0^{cmc},2$ de sérum pour $0^{cmc},7$ d'eau. Le sérum des syphilitiques provoque une précipitation manifeste au bout de quelques heures de séjour à la température de la chambre.

(1) PORGES, *Wiener klin. Woch.*, 1908, n° 6, p. 206.
(2) KLAUSNER, *Wiener klin. Woch.*, 1908, n° 7 et n° 11.

---

# TABLE DES MATIÈRES

## PREMIÈRE PARTIE

### EXPÉRIMENTATION

## DEUXIÈME PARTIE

## TROISIÈME PARTIE



## QUATRIÈME PARTIE

3651-08. — CORBEIL. Imprimerie CRÉTÉ.

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120 — PARIS — VIe ARR.

PR. N° 572 *bis* SEPTEMBRE 1908

# EXTRAIT DU CATALOGUE MÉDICAL (1)

## *RÉCENTES PUBLICATIONS*

### COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

*Cette nouvelle collection s'adresse aux étudiants, pour la préparation aux examens, et à tous les praticiens qui, à côté des grands Traités, ont besoin d'ouvrages concis, mais vraiment scientifiques, qui les tiennent au courant. D'un format maniable, ces livres sont abondamment illustrés ainsi qu'il convient à des livres d'enseignement.*

## Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie

Par A. RICHAUD

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine, Docteur ès Sciences.

1 vol. petit in-8° de VIII-930 pages, avec figures, cartonné toile souple. . **12** fr.

## PRÉCIS DES Examens de Laboratoire

### Employés en Clinique

Par L. BARD

Professeur de clinique médicale à l'Université de Genève.

AVEC LA COLLABORATION DE G. HUMBERT ET H. MALLET

1 vol. in-8° de XX-627 p. avec 138 fig. en noir et en coul., cart. toile souple. **9** fr.

## Précis de Médecine légale

Par A. LACASSAGNE

Professeur de médecine légale à l'Université de Lyon.

1 vol. petit in-8° de XVIII-892 pages, avec 112 figures en noir et en couleurs et 2 planches hors texte en couleurs, cartonné toile anglaise souple. **10** fr.

(1) *La librairie Masson et Cie envoie gratuitement et franco de port les catalogues suivants à toutes les personnes qui lui en font la demande.* — Catalogue général *contenant, classés par subdivisions, tous les ouvrages ou périodiques publiés à la librairie.* — Catalogues de l'Encyclopédie scientifique des Aide-Mémoire. *I. Section de l'ingénieur.* — *II. Section du biologiste.* — Catalogue des ouvrages d'enseignement.

*Les livres de plus de* 5 francs *sont expédiés* franco *au prix du Catalogue.*
*Les volumes de* 5 *francs et au-dessous sont augmentés de* 10 %, *pour le port.*

Toute commande doit être accompagnée de son montant.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX (Suite).

# Précis de Dissection

PAR

**Paul POIRIER**
Professeur
à la Faculté de Médecine de Paris.

**A. BAUMGARTNER**
Prosecteur
à la Faculté de Médecine de Paris.

1 vol. petit in-8° de xx-279 pages, avec 169 figures toutes originales dans le texte, cartonné toile anglaise souple . . . . . . . . . . . . . . . . . **6** fr.

# Précis de Microbiologie Clinique

**Par Fernand BÈZANÇON**

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, médecin des hôpitaux.

1 vol. petit in-8° de xvi-432 pages, avec 82 fig. dans le texte, cart. souple. **6** fr.

# Précis de Physique Biologique

**Par G. WEISS**

Agrégé à la Faculté de Paris, Ingénieur des Ponts et Chaussées.

1 vol. petit in-8° de 528 pages, avec 543 fig., cart. toile anglaise souple. **7** fr.

# Précis de Chimie Physiologique

**Par Maurice ARTHUS**

Professeur de Physiologie à l'Université de Lausanne.

**CINQUIÈME ÉDITION, REVUE ET AUGMENTÉE**

1 vol. petit in-8° de vi-427 pages, avec 111 figures et 2 planches hors texte en couleurs, cartonné toile souple . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **6** fr.

*Vient de paraître :*

# Éléments de Physiologie

**Par Maurice ARTHUS**

**TROISIÈME ÉDITION REVUE ET AUGMENTÉE**

1 vol. petit in-8° de xvi-840 pages, avec 286 figures en noir et en couleurs, cart. toile anglaise souple . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **10** fr.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX (Suite)

*Vient de paraître :*

# Introduction à l'Étude de la Médecine

Par G.-H. ROGER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris, Médecin de l'hôpital de la Charité.

**QUATRIÈME ÉDITION REVUE ET CORRIGÉE**

1 volume petit in-8°, avec un lexique des termes techniques. Cartonné toile anglaise souple.

# Précis de Chirurgie infantile

Par E. KIRMISSON

Professeur de clinique chirurgicale infantile à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'hôpital des Enfants-Malades, Membre de l'Académie de Médecine.

1 vol. petit in-8° de XII-800 pages, avec 462 figures, cartonné toile anglaise souple . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **12** fr.

# Précis de Médecine infantile

Par P. NOBÉCOURT

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

1 volume petit in-8° de 744 pages, avec 77 figures et une planche hors texte en couleurs, cartonné toile anglaise souple. . . . . . . . . . . . . . . **9** fr.

# Précis de Diagnostic médical et d'Exploration Clinique

PAR

P. SPILLMANN
Professeur à l'Université de Nancy.

P. HAUSHALTER
Professeur à l'Université de Nancy.

L. SPILLMANN
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Nancy.

1 volume petit in-8° de XII-532 pages, avec 153 figures en noir et en couleurs, cartonné toile anglaise souple.. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **7** fr.

# Précis d'Ophtalmologie

Par V. MORAX

Ophtalmologiste de l'hôpital Lariboisière.

1 volume in-8° de XX-639 pages, avec 339 figures dans le texte et 3 planches en couleurs, cartonné toile anglaise souple. . . . . . . . . . . . . **12** fr.

CHARCOT — BOUCHARD — BRISSAUD

BABINSKI — BALLET — P. BLOCQ — BOIX — BRAULT — CHANTEMESSE — CHARRIN CHAUFFARD — COURTOIS-SUFFIT — O. CROUZON — DUTIL — GILBERT — GRENET — GUIGNARD — G. GUILLAIN — L. GUINON — GEORGES GUINON — HALLION — LAMY — CH. LAUBRY — LE GENDRE — A. LÉRI — P. LONDE — MARFAN — MARIE — MATHIEU — H. MEIGE — NETTER — ŒTTINGER — ANDRÉ PETIT — RICHARDIÈRE — ROGER — ROGUES DE FURSAC — RUAULT — SOUQUES — THOINOT THIBIERGE — TOLLEMER — FERNAND WIDAL

# TRAITÉ DE MÉDECINE

DEUXIÈME ÉDITION ENTIÈREMENT REFONDUE PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION DE MM.

**BOUCHARD**
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Institut.

**BRISSAUD**
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'hôpital St-Antoine.

**10 volumes grand in-8°, avec figures dans le texte. . 160 francs.**

*Chaque volume est vendu séparément.*

Tome I. — *Les Bactéries. — Pathologie générale infectieuse. — Troubles et maladies de la nutrition. — Maladies infectieuses communes à l'homme et aux animaux.* 1 vol. grand in-8° de 845 pages, avec figures dans le texte . . . . . . . . . . . . **16** fr.

Tome II. — *Fièvre typhoïde. — Maladies infectieuses. — Typhus exanthématique. — Fièvres éruptives. — Erysipèle. — Diphtérie. — Rhumatisme articulaire aigu. — Scorbut.* — 1 vol. grand in-8° de 896 pages, avec figures dans le texte. . . . . **16 fr.**

Tome III. — *Maladies cutanées. — Maladies vénériennes. — Maladies du sang. — Intoxications.* — 1 vol. grand in-8° de 702 pages, avec figures dans le texte. . . . . **16** fr.

Tome IV. — *Maladies de l'estomac. — Maladies du pancréas. — Maladies de l'intestin. — Maladies du péritoine. — Maladies de la bouche et du pharynx.* — 1 vol. grand in-8° de 680 pages, avec figures dans le texte. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **16** fr.

Tome V. — *Maladies du foie et des voies biliaires. — Maladies du rein et des capsules surrénales. — Pathologie des organes hématopoiétiques et des glandes vasculaires sanguines, moelle osseuse, rate, ganglions, thyroïde, thymus.* — 1 vol. grand in-8°, avec figures en noir et en couleurs dans le texte. . . . . . . . . . . . . . . . **18** fr.

Tome VI. — *Maladies du nez et du larynx. — Asthme. — Coqueluche. — Maladies des bronches. — Troubles de la circulation pulmonaire. — Maladies aiguës du poumon.* — 1 vol. grand in-8° de 612 pages, avec figures dans le texte. . . . . . . . . **14** fr.

Tome VII. — *Maladies chroniques du poumon. — Phtisie pulmonaire. — Maladies de la plèvre. — Maladies du médiastin.* — 1 vol. grand in-8° de 550 pages, avec figures dans le texte. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **14** fr.

Tome VIII. — *Maladies du cœur. — Maladies des vaisseaux sanguins.* — 1 vol. grand in-8° de 580 pages, avec figures dans le texte. . . . . . . . . . . . . . . . **14** fr.

Tome IX. — *Maladies de l'encéphale. — Maladies de la protubérance et du bulbe. — Maladies intrinsèques de la moelle épinière. — Maladies extrinsèques de la moelle épinière. — Maladies des méninges. — Syphilis des centres nerveux.* — 1 vol. grand in-8° de 1092 pages, avec figures dans le texte. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **18** fr.

Tome X. — *Des Névrites. — Pathologie des différents muscles et nerfs moteurs. — Tics, Crampes fonctionnelles et professionnelles. — Chorées, Myoclonies. — Maladie de Thomsen. — Paralysie agitante. — Myopathie primitive, progressive. — Amyotrophie Charcot-Marie et Werdnig-Hoffmann. — Acromégalie, Gigantisme, Achondroplasie, Myxœdème. — Goitre exophtalmique. — Pathologie du grand sympathique. — Neurasthénie. — Epilepsie. — Hystérie. — Paralysie générale progressive. — Les Psychoses.* — **Table analytique des 10 volumes.** — 1 vol. gr. in-8° de 1050 pages, avec fig. en noir et en couleurs et 3 planches hors texte en couleurs. . . . . . . . . . . . **18** fr.

## MÉDECINE

**G.-M. DEBOVE**
Doyen de la Faculté de Médecine de Paris, Membre de l'Académie de Médecine.

**Ch. ACHARD**
Professeur agrégé à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux.

**J. CASTAIGNE**
Professeur agrégé à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux.

DIRECTEURS

# Manuel des Maladies du Tube digestif

Tome I

***BOUCHE, PHARYNX, OESOPHAGE, ESTOMAC***

PAR

**G. PAISSEAU, F. RATHERY, J.-Ch. ROUX**

1 vol. grand in-8° de 725 pages avec figures dans le texte. . . . . . . . . . . **14** fr.

Cette première partie comprend les maladies de la bouche et du pharynx que M. Paisseau a décrites minutieusement, les affections de l'œsophage que M. Rathery a su présenter d'une façon aussi intéressante que pratique. Enfin l'étude des maladies de l'estomac, par M. J.-Ch. Roux, constitue la partie capitale de ce volume. Les chapitres consacrés à la sémiologie et à l'étude des dyspepsies rendront les plus grands services aux praticiens, ainsi que ceux relatifs aux rapports des maladies nerveuses avec les affections de l'estomac et à la question souvent si complexe des régimes et des médications au cours des dyspepsies.

Tome II

***INTESTIN, PÉRITOINE, GLANDES SALIVAIRES, PANCRÉAS***

PAR MM.

**M. LOEPER, Ch. ESMONET, X. GOURAUD, L.-G. SIMON, L. BOIDIN et F. RATHERY**

1 vol. grand in-8° de 810 pages avec 116 figures dans le texte . . . . . . . . . **14** fr.

Dans l'article de M. Simon sur les glandes salivaires se trouvent exposées les recherches si intéressantes poursuivies par l'auteur sous la direction du professeur Roger. De même, M. Rathery a su exposer tous les travaux récents qui ont transformé depuis quelques années l'étude clinique des maladies du Pancréas. L'article de M. Boidin est une mise au point de la pathologie du péritoine envisagée surtout au point de vue clinique et thérapeutique. Enfin la plus grande partie de l'ouvrage est consacrée à l'étude de la pathologie intestinale par M. le professeur agrégé Loeper. Bien que ce livre soit avant tout un manuel de pratique courante, le lecteur trouvera dans cet article l'exposé de toutes les recherches nouvelles.

# Manuel des Maladies des Reins
## et des Capsules surrénales

PAR MM.

**J. CASTAIGNE, E. FEUILLIÉ, A. LAVENANT, M. LOEPER, R. OPPENHEIM, F. RATHERY**

1 vol. in-8°, avec figures dans le texte . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **14** fr.

Ces maladies, qui ont donné lieu à tant de travaux au cours des dernières années, ont été étudiées d'une façon particulièrement documentée tout en restant claire et pratique. Les chapitres consacrés par M. le professeur agrégé Castaigne à la division clinique des néphrites, à l'étude des fonctions rénales, à la tuberculose des reins, à la thérapeutique des néphrites, fourniront aux médecins toute une série de notions pratiques indispensables. De même, l'article consacré par M. le professeur agrégé Loeper et M. le docteur Oppenheim à la pathologie des capsules surrénales met au point toute l'histoire clinique des surrénalites, naguère encore si confuse.

*Vient de paraître :*

**LA QUINZIÈME ÉDITION**

**entièrement refondue et considérablement augmentée du**

# Manuel de Pathologie interne

**Par G. DIEULAFOY**

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôtel-Dieu, Membre de l'Académie de Médecine.

4 vol. in-16 diamant, comprenant ensemble 4300 pages avec figures en noir et en couleurs, cartonnés à l'anglaise, tranches rouges. . . . . . . . . . . **32** fr.

Cette quinzième édition du Manuel s'est enrichie de bon nombre de chapitres qui n'existaient pas dans les éditions précédentes. Citons les chapitres suivants: Rapports des pancréatites avec la lithiase biliaire ; syndrome pancréatico-biliaire, drame pancréatique ; cytostéatonécrose et hémorragies pancréatico-péritonéales. — Tréponème pâle, variétés de formes du chancre syphilitique. — Ulcères perforants du duodénum et de l'estomac, consécutifs à l'appendicite. — Epilepsie traumatique et traitement chirurgical. — Trypanosomiase et maladie du sommeil. — Anévrisme de l'aorte abdominale, son diagnostic avec les battements nerveux de l'aorte. — Phlébite syphilitique. — Tension artérielle. — Cancers du canal thoracique. — Épanchements puriformes de la plèvre, intégrité des polynucléaires. — Les fausses appendicites. — Gangrène foudroyante de la verge, discussion sur les gangrènes gazeuses et non gazeuses. — Syphilis nécrosante et perforante de la voûte cranienne. — Hémothorax traumatique.

---

# Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris

**Par G. DIEULAFOY**

5 vol. grand in-8°, avec figures dans le texte.

I. 1896-1897. 1 vol. in-8°. . . **10** fr.
II. 1897-1898. 1 vol. in-8°. . . **10** fr.
III. 1898-1899. 1 vol. in-8°. . . **10** fr.
IV. 1900-1901. 1 vol. in-8°. - . **10** fr.

V. 1905-1906. 1 volume in-8°, avec nombreuses planches. . **10** fr.

---

## Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu (Pr G. DIEULAFOY)

## CLINIQUE ET LABORATOIRE

CONFÉRENCES DU MERCREDI

PAR MM.

**L. NATTAN-LARRIER** et **O. CROUZON**, Chefs de Clinique,
**V. GRIFFON** et **M. LOEPER**, Chefs de Laboratoire

1 vol. in-8° de 330 pages, avec 37 figures et 2 planches hors texte. . . . **6** fr.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 20443.

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120 — PARIS (VIe ARR.)

PR. No 578 . 1908

*VIENT DE PARAITRE*

# DIAGNOSTIC et TRAITEMENT
DES
# Maladies de l'Estomac

PAR LE

**Dr Gaston LYON**

Ancien chef de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris.

*1 volume in-8°, de 724 pages, avec 14 schémas radioscopiques.*
*Cartonné toile . . . . .* **12** *fr.*

Le nouvel ouvrage du Dr Gaston Lyon : ***Diagnostic et traitement des maladies de l'estomac***, sera accueilli avec faveur, car, en dépit des innombrables travaux publiés jusqu'ici, la pathologie et la thérapeutique stomacale sont encore pour beaucoup de médecins un dédale où il leur est difficile de se reconnaître. Ainsi que le constate l'auteur dans son Introduction, il suffit d'ouvrir les traités généraux de pathologie interne et les ouvrages spéciaux, il suffit surtout d'observer quelques malades, de comparer les traitements qui leur ont été successivement conseillés par des médecins également autorisés, pour se rendre compte de l'incertitude qui règne encore sur la plupart des points de la pathologie et de la thérapeutique de l'estomac; l'histoire d'un seul dyspeptique peut donner un aperçu des variations subies par les doctrines...

C'est à projeter un peu de lumière sur ces points obscurs que s'est appliqué le Dr Gaston Lyon avec la méthode, la précision qui ont assuré le grand et persistant succès de son ***Traité de clinique thérapeutique***.

Revenant aux traditions cliniques qui semblaient quelque peu dédaignées, il a voulu montrer que l'on devait diagnostiquer et traiter les gastropathies en s'appuyant principalement sur l'observation faite au

# TRAITÉ
# d'ANATOMIE HUMAINE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE

**P. POIRIER**
Professeur d'anatomie à la Faculté
de Médecine de Paris,
Chirurgien des hôpitaux.

et

**A. CHARPY**
Professeur d'anatomie
à la Faculté de Médecine
de Toulouse.

AVEC LA COLLABORATION DE

O. AMOEDO — A. BRANCA — A. CANNIEU — B. CUNÉO — G. DELAMARE
PAUL DELBET — A. DRUAULT — P. FREDET — GLANTENAY — A. GOSSET — M. GUIBÉ
P. JACQUES — TH. JONNESCO — E. LAGUESSE — L. MANOUVRIER
M. MOTAIS — A. NICOLAS — P. NOBÉCOURT — O. PASTEAU — M. PICOU
A. PRENANT — H. RIEFFEL — CH. SIMON — A. SOULIÉ

**5 volumes grand in-8°, avec figures noires et en couleurs . . . . . . . . . 160 fr.**

---

TOME I. — **Introduction. — Notions d'Embryologie. — Ostéologie. — Arthrologie.** *Deuxième édition, entièrement refondue.* 1 fort volume grand in-8°, avec 814 figures, en noir et en couleurs . . . . . . . **20 fr.**

TOME II. — 1er fascicule : **Myologie**. *Deuxième édition, entièrement refondue.* 1 volume grand in-8°, avec 331 figures. . . . . . . . . . . . . **12 fr.**

2e fascicule : **Angéiologie** (Cœur et Artères). Histologie. *Deuxième édition entièrement refondue.* 1 volume grand in-8°, avec 150 figures . . . **8 fr.**

3e fascicule : **Angéiologie** (Capillaires, Veines). *Deuxième édition, revue.* 1 vol. grand in-8°, avec 83 figures . . . . . . . . . . . . . . . . . . **6 fr.**

4e fascicule : **Les Lymphatiques**. 1 volume grand in-8°, avec 117 fig. **8 fr.**

TOME III. — 1er fascicule : **Système nerveux**. Méninges. Moelle. Encéphale. Embryologie. Histologie. *Deuxième édition, entièrement refondue.* 1 vol. grand in-8°, avec 265 figures . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **10 fr.**

2e fascicule : **Système nerveux**. Encéphale. *Deuxième édition, entièrement refondue.* 1 vol. grand in-8°, avec 131 figures . . . . . . . . . . **10 fr.**

3e fascicule : **Système nerveux**. Les nerfs. Nerfs craniens. Nerfs rachidiens. *Deuxième édition, entièrement refondue.* 1 volume grand in-8°, avec 228 figures . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **12 fr.**

TOME IV. — 1er fascicule : **Tube digestif**. Développement. Bouche. Pharynx. Œsophage. Estomac. Intestins. Anus. *Deuxième édition, entièrement refondue.* 1 volume grand in-8°, avec 201 figures. . . . . . . . . . . . **12 fr.**

2e fascicule : **Appareil respiratoire**. Larynx. Trachée. Poumons. Plèvre. Thyroïde. Thymus. *Deuxme édit., revue.* 1 volume grand in-8°, avec 121 fig. **6 fr.**

3e fascicule : **Annexes du Tube digestif**. Dents. Glandes salivaires. Foie. Voies biliaires. Pancréas. Rate. **Péritoine**. *Deuxième édition, entièrement refondue.* 1 volume grand in-8°, avec 448 figures. . . . . . . **16 fr.**

TOME V. — 1er fascicule : **Organes génito-urinaires**. Reins. Uretère. Vessie. Urètre. Prostate. Verge. Périnée. Appareil génital de l'homme. Appareil génital de la femme. *Deuxième édition, entièrement revue.* 1 vol. grand in-8°, de 744 pages, avec 431 figures. . . . . . . . . . . . . . . . . . . **20 fr.**

2e fascicule : **Les Organes des Sens**. Tégument externe, Œil, Oreille, Nez et Fosses nasales. **Les Glandes surrénales**. 1 volume grand in-8°, avec 544 figures. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **20 fr.**

# Petite Chirurgie Pratique

PAR

**TH. TUFFIER**
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'hôpital Beaujon.

**P. DESFOSSES**
Ancien interne des hôpitaux de Paris
Chirurgien du Dispensaire de la Cité du Midi

**DEUXIÈME ÉDITION, REVUE ET AUGMENTÉE**

1 vol. petit in-8° de VIII-568 pages, avec 353 fig., cartonné à l'anglaise. **10** fr.



Fig. 346. — Extraction d'une incisive inférieure.

Le but de ce livre est d'exposer aussi clairement que possible les éléments de petite chirurgie indispensables à l'infirmière, à l'étudiant, au praticien.

Les remaniements de cette édition portent sur plus du cinquième du livre.

Les additions comprennent le *pansement des brûlures*, les *greffes dermo-épidermiques*, *l'anesthésie par la stovaïne*, la *méthode de Bier*, *la gymnastique de la respiration et du maintien*, etc....

Les médecins de campagne sont dans la nécessité de s'occuper de la bouche de leurs malades; le Dr Neveu a écrit pour eux un chapitre très substantiel sur les *extractions dentaires* et l'*hygiène de la bouche et des dents.*

# Guide anatomique aux Musées de Sculpture

PAR

**A. CHARPY**
Professeur d'Anatomie à la Faculté de Médecine de Toulouse.

**L. JAMMES**
Professeur adjoint à l'Université de Toulouse.

1 vol. petit in-8° de VIII-112 pages, avec figures. . . . . . . . . . . . . . **2** fr.

Ce guide n'a point pour but d'apprendre l'anatomie aux artistes : il se propose simplement de permettre aux visiteurs de musées d'étudier avec fruit et de comprendre les œuvres de sculpture.

# Guide pratique du Médecin dans les Accidents du Travail

**et leurs suites médicales et judiciaires**

PAR

**E. FORGUE**
Professeur à la Faculté de Montpellier.

**E. JEANBREAU**
Agrégé à la Faculté de Montpellier.

**DEUXIÈME ÉDITION CONSIDÉRABLEMENT AUGMENTÉE**

1 vol. petit in-8° avec figures dans le texte (*sous presse*).

CHIRURGIE

# Traité de Chirurgie

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DES PROFESSEURS

**Simon DUPLAY | Paul RECLUS**

PAR MM.

BERGER — BROCA — Pierre DELBET — DELENS — DEMOULIN
J.-L. FAURE — FORGUE — GÉRARD-MARCHANT
HARTMANN — HEYDENREICH — JALAGUIER — KIRMISSON — LAGRANGE
LEJARS — MICHAUX — NÉLATON
PEYROT — PONCET — QUÉNU — RICARD — RIEFFEL — SEGOND
TUFFIER — WALTHER

DEUXIÈME ÉDITION, ENTIÈREMENT REFONDUE

8 volumes grand in-8°, avec nombreuses figures dans le texte . . **150** fr.

Tome Premier. 1 vol. grand in-8° de 912 pages, avec 218 figures. . **18** fr.
Tome II. 1 vol. grand in-8° de 996 pages, avec 361 figures. . . . **18** fr.
Tome III. 1 vol. grand in-8° de 940 pages, avec 285 figures . . . **18** fr.
Tome IV. 1 fort vol. de 896 pages, avec 354 figures.. . . . . . . . . **18** fr.
Tome V. 1 fort vol. de 948 pages, avec 187 figures. . . . . . . . . **20** fr.
Tome VI. 1 fort vol. de 1127 pages, avec 218 figures. . . . . . . . **20** fr.
Tome VII. 1 fort vol. de 1272 pages, avec 297 figures. . . . . . . **25** fr.
Tome VIII. 1 fort vol. de 971 pages, avec 163 figures. . . . . . . . **20** fr.

Table alphabétique des 8 volumes du *Traité de Chirurgie.*

*Chaque volume est vendu séparément.*

# PRÉCIS
DE
# TECHNIQUE OPÉRATOIRE

PAR LES

**Prosecteurs de la Faculté de Médecine de Paris**

Avec introduction par le Professeur **Paul BERGER**

**Pratique courante et Chirurgie d'urgence**, par Victor Veau. 2e édition revue et augmentée.
**Tête et cou**, par Ch. Lenormant. 2e édition revue et augmentée.
**Thorax et membre supérieur**, par A. Schwartz. 2e édition revue et augmentée.
**Abdomen**, par M. Guibé. 2e édition revue et augmentée.
**Appareil urinaire et appareil génital de l'homme**, par Pierre Duval. 2e édition, revue et augmentée.
**Membre inférieur**, par Georges Labey.
**Appareil génital de la femme**, par R. Proust.

7 *volumes. — Chaque volume cartonné toile et illustré d'environ 200 figures.* 4 fr. 50

GYNÉCOLOGIE

# TRAITÉ DE GYNÉCOLOGIE

## Clinique et Opératoire

Par

**Samuel POZZI**

*Professeur de Clinique gynécologique à la Faculté de Médecine de Paris*
*Membre de l'Académie de Médecine, Chirurgien de l'hôpital Broca.*

QUATRIÈME ÉDITION, ENTIÈREMENT REFONDUE

AVEC LA COLLABORATION DE **F. JAYLE**

*Chef de Clinique à la Faculté de Paris.*

2 vol. grand in-8° de XVI-1500 pages, avec 894 figures, reliés toile. **40** fr.

**Tome I.** — Asepsie et Antisepsie. — Anesthésie. — Moyens de réunion et d'hémostase. — Exploration gynécologique. — Métrites. — Adénomes et Adénomyomes de l'utérus. — Cancer de l'utérus. — Sarcome et endothéliome de l'utérus. — Tumeurs utérines d'origine placentaire. — Déviations de l'utérus. — Prolapsus des organes génitaux. — Inversion de l'utérus. — Difformités du col de l'utérus. — Atrésie. — Sténose. — Atrophie. — Hypertrophie.

**Tome II.** — Des troubles de la menstruation. — Inflammation des annexes de l'utérus. — Péri-métro-salpingite. — Kystes de l'ovaire. — Tumeurs solides de l'ovaire. — Tumeurs des trompes et des ligaments. — Tuberculose génitale. — Hématocèle pelvienne. — Grossesse extra-utérine. — Vaginites. — Tumeurs du vagin. — Fistules vaginales. — Vaginisme. — Déchirures du périnée. — Inflammation. — Œdème. — Gangrène. — Erysipèle. Eczéma. — Herpès de la vulve. — Esthiomène de la vulve. — Tumeurs de la vulve. — Kystes et abcès des glandes de Bartholin. — Prurit vulvaire. — Coccygodinie. — Plaies de la vulve et du vagin. — Sténoses et atrésies acquises. — Corps étrangers. — Leucoplasie. — Kraurosis vulvæ. — Malformations des organes génitaux. — Accidents de rétention consécutifs aux atrésies génitales. — Index analytique. — Table des noms propres.

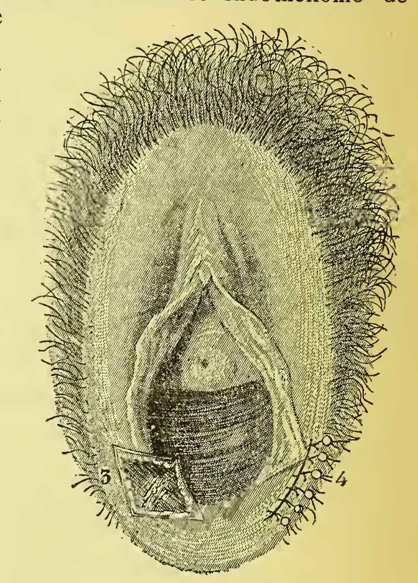


Fig. 755. — Opération contre le vaginisme (Pozzi).

3. Écartement des bords de l'incision après dissection et libération sous-cutanée. — 4. Suture de l'incision ramenée à une ligne parallèle à la marge de la vulve.

Ce volume de 735 pages, avec 368 fig. dans le texte, relié toile, est vendu aux acheteurs du Tome I . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **15** fr.

*Le tome Ier n'est plus vendu séparément.*

## DIVERS

**ACHARD. — Nouveaux Procédés d'Exploration.** — Leçons professées à la Faculté de Médecine de Paris par Ch. Achard, agrégé, recueillies et rédigées par P. Sainton et M. Lœper. *Deuxième édition*, 1 vol. grand in-8°, avec figures. . **8** fr.

**ALBARRAN et IMBERT. — Les Tumeurs du Rein**, par MM. J. Albarran, professeur à la Faculté de Paris, et L. Imbert, agrégé à la Faculté de Montpellier 1 vol. grand in-8°, avec 106 figures . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **20** fr.

**— Exploration des Fonctions rénales** : *Étude médico-chirurgicale*, par J. Albarran. 1 vol. gr. in-8, avec 143 figures et tracés en couleurs . . . . . . . . . . . . **12** fr.

**ARSONVAL (D'), GARIEL, CHAUVEAU, MAREY. — Traité de Physique biologique**, publié sous la direction de MM. d'Arsonval, Gariel, Chauveau, Marey. Secrétaire de la rédaction : **G. WEISS**, agrégé à la Faculté de Paris.

Tome I. — *Mécanique, Actions moléculaires, Chaleur*. 1 vol. in-8 de 1150 pages, avec 591 fig. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **25** fr.

Tome II. — *Radiations, Optique*. 1 vol. in-8 de 1160 pages, avec figures. **25** fr.

Tome III. — *Electricité, Acoustique* (*Sous presse*).

Les tomes I et II sont vendus **25** fr. chacun. On souscrit à l'ouvrage complet au prix de **70** fr. — Ce prix restera tel jusqu'à la publication du tome III.

**BARD. — Précis d'Anatomie pathologique**, par M. L. Bard, professeur à la Faculté de Lyon. *Deuxième édition*, 1 vol. avec 125 figures . . . . . . . . . . . . **7** fr. **50**

**BERLIOZ. — Précis de Bactériologie médicale**, par le Dr F. Berlioz, avec une préface du professeur Landouzy. 1 vol., avec figures. . . . . . . . . . . . . . **6** fr.

**BRISSAUD — Leçons sur les Maladies nerveuses** (*Deuxième série*; hôpital Saint-Antoine), par le professeur Brissaud, recueillies et publiées par Henry Meige. 1 vol. in-8° avec 165 figures . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **15** fr.

**BROCA. — Leçons cliniques de Chirurgie infantile**, par A. Broca, chirurgien de l'hôpital Tenon (Enfants-Malades), professeur agrégé.

2e série. 1 vol. in-8° broché, avec 99 figures . . . . . . . . . . . . . . . . **10** fr.

**— Précis de Chirurgie cérébrale**, par Aug. Broca. 1 vol. avec figures . . . **6** fr.

**CALMETTE. — L'Ankylostomiase**, *maladie sociale* (*anémie des mineurs*), par A. Calmette, directeur de l'Institut Pasteur de Lille, et M. Breton, avec un *appendice*, par E. Fuster. 1 vol. in-8, avec fig. dans le texte. . . . . . . . . . . . . . . . **5** fr.

**— Recherches sur l'épuration biologique et chimique des Eaux d'égout** effectuées à l'Institut Pasteur de Lille et à la Station expérimentale de la Madeleine, par le Dr A. Calmette, avec la collaboration de MM. E. Rolants, E. Boullanger, F. Constant, L. Massol, de l'Institut Pasteur de Lille, et M. le professeur A. Buisine.

Tome I. — 1 vol. gr. in-8, de v-194 pages, avec 39 fig. et tracés et 2 planches. **6** fr.

Tome II. — 1 vol. gr. in-8, de iv-314 pages, avec 45 fig. et 6 planches. . . **10** fr.

**CALOT. — Traité pratique de technique orthopédique**, par le Dr F. Calot, chirurgien en chef de l'hôpital Rothschild, etc. :

I. — *Technique du traitement de la coxalgie*. 1 vol. gr. in-8, avec 178 figures. **7** fr.

II. — *Technique du traitement de la luxation congénitale de la hanche*. 1 vol. gr. in-8 avec 206 figures dans le texte et 5 planches . . . . . . . . . . . . . . **7** fr.

III. — *Technique du traitement des tumeurs blanches*. 1 vol. gr. in-8. avec 192 fig. **7** fr.

**DEGUY et WEIL. — Manuel pratique du Traitement de la Diphtérie** (*Serothérapie, Tubage, Trachéotomie*), par Deguy, chef du laboratoire à l'hôpital des Enfants, et Benjamin Weill. Introduction par A.-B. Marfan. 1 vol. in-8° br., avec figures. **6** fr

**DEHAU et LEDOUX-LEBARD. — La lutte anti-tuberculeuse en France**, par le Dr H. Dehau et R. Ledoux-Lebard. 1 vol. petit in-8 de xxvi-271 pages . . **3** fr. **50**

**DUCLAUX. — Pasteur. Histoire d'un Esprit**, par E. Duclaux, membre de l'Institut, directeur de l'Institut Pasteur. 1 vol. gr. in-8°, avec 22 figures . . . . . . **5** fr.

## DIVERS

**DUCLAUX. — Traité de Microbiologie**, par E. Duclaux. 4 volumes.
Tome I. *Microbiologie générale.* — Tome II. *Diastases, toxines et venins.* — Tome III. *Fermentation alcoolique.* — Tome IV. *Fermentations variées des diverses substances ternaires.* Chaque volume gr. in-8° avec figures . . . . . . . **15** fr.

**DUVAL. — Précis d'Histologie**, par M. Mathias Duval, professeur à la Faculté de Paris. *Deuxième édition.* 1 vol. gr. in-8°, avec 427 figures dans le texte.. . . . **18** fr.

**FOURNIER (Edmond). — Recherche et diagnostic de l'Hérédo-Syphilis tardive**, par le Dr Edmond Fournier, ex-chef de clinique de la Faculté. 1 volume grand in-8°, de 412 pages, avec 108 figures et une planche . . . . . . . . . **12** fr.

**GALIPPE. — L'Hérédité des stigmates de dégénérescence et les familles souveraines**, par V. Galippe, membre de l'Académie de médecine. 1 vol. gr. in-8° avec 278 figures dans le texte. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **15** fr.

**GAUTIER (A.). — Cours de Chimie minérale et organique**, par M. Arm. Gautier, membre de l'Institut, professeur à la Faculté de Paris. 2 vol. grand in-8° avec figures.
I. *Chimie minérale. 2e édition.* 1 vol. grand in-8°, avec 244 fig. dans le texte. **16** fr.
II. *Chimie organique. Troisième édition*, mise au courant des travaux les plus récents, avec la collaboration de Marcel Delépine, professeur agrégé à l'École supérieure de pharmacie, 1 vol. gr. in-8°, avec figures . . . . . . . . **18** fr.

**— Leçons de Chimie biologique normale et pathologique.** *Deuxième édition*, publiée avec la collaboration de M. Arthus, 1 vol. in-8°, avec 110 figures. **18** fr.

**HAYEM. — Leçons sur les maladies du sang**, par Georges Hayem, professeur, médecin des hôpitaux, recueillies par MM. E. Parmentier et R. Bensaude, 1 vol. in-8°, avec 4 planches. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **15** fr.

**— Les Évolutions pathologiques de la digestion stomacale**, par le professeur G. Hayem. 1 vol. in-12 avec figures, cartonné toile . . . . . . . . . . . . **5** fr.

**HENNEQUIN et LŒWY. — Les Fractures des Os longs (Leur traitement pratique)**, par les docteurs J. Hennequin, membre de la Société de Chirurgie, et Robert Lœwy, 1 vol. in-8°, avec 215 fig. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **16** fr.

**KENDIRDJY. — L'Anesthésie chirurgicale par la stovaïne**, par Léon Kendirdjy, ancien interne des hôpitaux. 1 vol. in-12 de xi-206 pages. . . . . . . . . . . **3** fr.

**KIRMISSON. — Leçons cliniques sur les maladies de l'appareil locomoteur** (*os, articulations, muscles*), par le Dr Kirmisson, professeur à la Faculté de Médecine, chirurgien des hôpitaux. 1 vol. in-8°, avec figures. . . . . . . . . . . **10** fr.

**— Traité des Maladies chirurgicales d'origine congénitale**, par le Pr Kirmisson. 1 vol. in-8°, avec 311 fig. et 2 pl. en couleurs. . . . . . . . . . . . . . . . **15** fr.

**— Les Difformités acquises de l'Appareil locomoteur pendant l'enfance et l'adolescence**, par le Pr Kirmisson. 1 vol. in-8°, avec 430 figures . . . . . **15** fr.

**LANDOUZY et LABBÉ. — Planches murales destinées à l'Enseignement de l'Hématologie et de la Cytologie**, publiées sous la direction de L. Landouzy, professeur à la Faculté de Paris, et M. Labbé, chef de laboratoire à la clinique de l'hôpital Laënnec. 15 planches tirées sur papier toile très fort et munies d'œillets, avec texte explicatif rédigé en français, allemand, anglais. Prix de la collection. . **60** fr.

**LANNELONGUE. — Leçons de clinique chirurgicale**, par O. Lannelongue, professeur à la Faculté de Paris. 1 vol. gr. in-8°, avec 10 fig. et 2 planches. **12** fr.

**LAUNOIS. — Manuel d'Anatomie microscopique et d'Histologie**, par M. P.-E. Launois, agrégé à la Faculté de Médecine. Préface de M. le professeur Mathias Duval. *Deuxième édition.* 1 vol. avec 261 figures.. . . . . . . . . . . **8** fr.

**LÉTIENNE et MASSELIN. — Précis d'Urologie Clinique**, par Auguste Létienne et Jules Masselin. 1 vol. in-8° de 470 pages, avec 58 fig. et une planche. **12** fr.

**LUYS. — La Séparation de l'Urine des deux reins**, par Georges Luys, assistant à l'hôpital Lariboisière, préface de Henri Hartmann, avec 35 figures. . . . . **6** fr.

**— Exploration de l'appareil urinaire**, par Georges Luys. 1 vol. in-8°, avec 165 figures et 5 planches. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **15** fr.

## DIVERS

**MANUEL DE PATHOLOGIE EXTERNE**, par MM. Reclus, Kirmisson, Peyrot, Bouilly. 7e *édition refondue et illustrée.* 4 vol. in-8° . . . . . . . . . . . . . **40** fr.

I. *Maladies des tissus et des organes,* par le Dr P. Reclus. — II. *Maladies des régions : Tête et rachis,* par le Dr Kirmisson. — III. *Maladies des régions : Poitrine et abdomen.* par le Dr Peyrot. — IV. *Maladies des régions : Organes génito-urinaires, membres,* par le Dr Bouilly.

Chaque volume est vendu séparément. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **10** fr.

**MEIGE (Henry) et FEINDEL (E). — Les Tics et leur Traitement.** Préface de M. le Professeur Brissaud. 1 vol. in-8°, de 640 pages. . . . . . . . . . . . . **6** fr.

**MÉNARD. — Étude sur la Coxalgie,** par le docteur V. Ménard, chirurgien de l'hôpital maritime de Berck. 1 vol. in-8°, de IX-439 pages, avec 26 planches. **15** fr.

**PASTEUR (Institut). — Collection de planches murales destinées à l'enseignement de la Bactériologie,** publiée par l'Institut Pasteur de Paris. 65 planches du format 80×62 centimètres, tirées sur papier toile très fort et munies d'œillets avec texte explicatif rédigé en français, allemand, anglais. Prix de la collection. **250** fr. Chaque planche séparément, **4** fr. Le texte explicatif, **3** fr.

**PICQUÉ. — Chirurgie des aliénés.** *Recueil de travaux* publiés sous la direction de Lucien Picqué, chirurgien en chef des asiles de la Seine.

Tome I. Année 1901. 1 volume grand in-8° . . . . . . . . . . . . . . . **6** fr.
Tome II. Année 1902. 1 volume grand in-8° . . . . . . . . . . . . . . . **10** fr.
Tome III. Année 1903. 1 volume grand in-8°. . . . . . . . . . . . . . . **8** fr.
Tome IV. Année 1904. 1 volume grand in-8°. . . . . . . . . . . . . . . **10** fr.
Tome V. Année 1905. 1 volume grand in-8°. . . . . . . . . . . . . . . **10** fr.
Tome VI. Année 1906. 1 volume grand in-8° . . . . . . . . . . . . . . . **10** fr.

**PROUST. — La Prostatectomie dans l'hypertrophie de la prostate ;** *prostatectomie périnéale et prostatectomie transvésicale,* par R. Proust, agrégé à la Faculté de Paris, chirurgien des hôpitaux. 1 vol. grand in-8, avec 100 figures. . . . **10** fr.

**QUINTON. — L'Eau de mer milieu organique.** par René Quinton, Assistant du laboratoire de Physiologie pathologique des Hautes-Études au Collège de France. 1 volume. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **15** fr.

**RECLUS. — L'Anesthésie localisée par la cocaïne,** par le Dr Paul Reclus, professeur à la Faculté de Paris. 1 vol. petit in-8°, avec 59 figures dans le texte. **4** fr.

**ROGER. — Les Maladies infectieuses,** par G.-H. Roger, professeur à la Faculté de Paris, 1 vol. in-8° de 1520 pages, publié en 2 fasc., avec figures. . . . . **28** fr.

**THIBIERGE. — Syphilis et Déontologie,** par Georges Thibierge, médecin de l'hôpital Broca. 1 vol. in-8°, broché. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **5** fr.

**THOINOT et MASSELIN. — Précis de Microbie.** *Technique et microbes pathogènes,* par M. le Dr L.-H. Thoinot, professeur à la Faculté de Paris, et E.-J. Masselin. *Quatrième édition.* 1 vol., avec figures en noir et en couleurs. . . **8** fr.

**TRABUT. — Précis de Botanique médicale,** par L. Trabut, professeur à l'École de médecine d'Alger. *Deuxième édition.* 1 vol. in-8°, avec 954 figures . . . . . **8** fr.

**TRIBOULET, MATHIEU et MIGNOT. — Traité de l'Alcoolisme,** par les Drs H. Triboulet, Félix Mathieu et Roger Mignot, préface de M. le professeur Joffroy. 1 vol. grand in-8° de 480 pages. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **6** fr.

**WEISS. — Leçons d'Ophtalmométrie** (*Cours de perfectionnement de l'Hôtel-Dieu*), par G. Weiss, professeur agrégé à la Faculté de Médecine. Avec une préface de M. le professeur de Lapersonne. 1 vol. in-8 de VIII-224 pages, avec 149 figures. **5** fr.

**WURTZ. — Précis de Bactériologie clinique** par le Dr R. Wurtz, agrégé à la Faculté de Paris. *Deuxième édition,* 1 volume avec tableaux et figures. . . . **6** fr.

COLLECTIONS

# Encyclopédie Scientifique des Aide-Mémoire

Publiée sous la direction de H. LÉAUTÉ, Membre de l'Institut

**Au 1er Septembre 1908, 394 VOLUMES publiés**

*Chaque ouvrage forme un vol. petit in-8°, vendu* : Br., **2** fr. **50**. Cart. toile, **3** fr.

DERNIERS VOLUMES MÉDICAUX PUBLIÉS

## dans la *SECTION DU BIOLOGISTE*

BAZY. — ***Maladies des Voies urinaires, Urètre, Vessie***, par le Dr BAZY, 4 vol.
I. *Moyens d'exploration et traitement*. 2e édition. II. *Séméiologie*. III. *Thérapeutique générale. Médecine opératoire*. IV. *Thérapeutique spéciale*.

BERGÉ. — ***Guide de l'Étudiant à l'hôpital***, par A. BERGÉ, interne des hôpitaux. *Deuxième édition*.

BODIN. — ***Biologie générale des Bactéries***, par E. BODIN, professeur à Rennes.
— — ***Les Bactéries de l'Air, de l'Eau et du Sol***, par E. BODIN.
— — ***Les Conditions de l'Infection microbienne et l'Immunité***, par E. BODIN.

BONNIER. — ***L'Oreille***, par PIERRE BONNIER. 5 vol.
I. *Anatomie de l'oreille*. II. *Pathogénie et mécanisme*. III. *Physiologie : Les Fonctions*. IV. *Symptomatologie de l'oreille*. V. *Pathologie de l'oreille*.

BROCQ ET JACQUET. — ***Précis élémentaire de Dermatologie***, par MM. BROCQ et JACQUET, médecins des hôpitaux de Paris. 2e édition entièrement revue. 5 vol.
I. *Pathologie générale cutanée*. II. *Difformités cutanées, éruptions artificielles, dermatoses parasitaires*. III. *Dermatoses microbiennes et néoplasies*. IV. *Dermatoses inflammatoires*. V. *Dermatoses d'origine nerveuse. Formulaire thérapeutique*.

DEMMLER. — ***La Chirurgie du champ de bataille***. *Méthodes de pansement et interventions d'urgence d'après les enseignements modernes*, par le Dr DEMMLER, membre correspondant de la Société de Chirurgie de Paris.

FAISANS. — ***Maladies des Organes respiratoires. — Méthodes d'Exploration, Signes physiques***, par le Dr LÉON FAISANS, médecin de l'hôpital de la Pitié. *Troisième édition*.

HÉDON. — ***Physiologie normale et pathologique du Pancréas***, par E. HÉDON.

JACQUET. — ***Traitement de la Syphilis***, par L. JACQUET, médecin de l'hôpital Saint-Antoine, et M. FERRAND, interne à l'hôpital Broca.

JEANSELME. — ***Le Béribéri***, par E. JEANSELME, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, Médecin de l'hôpital Tenon.

LABBÉ. — ***Analyse chimique du Sang***, par H. LABBÉ, chef de Laboratoire à la Faculté de médecine de Paris.

LABIT ET POLIN. — ***Le Péril vénérien***, par MM. LABIT et POLIN, médecins principaux de l'armée.

MATHIEU ET ROUX. — ***L'Inanition chez les dyspeptiques et les nerveux***, par A. MATHIEU, médecin à l'hôpital Andral et J.-CH. ROUX.

MENETRIER ET AUBERTIN. — ***La Leucémie myéloïde***, par P. MENETRIER, professeur agrégé, et CH. AUBERTIN, ancien interne des hôpitaux.

MERKLEN. — ***Examen et Séméiotique du Cœur***, par le Dr PIERRE MERKLEN, médecin de l'hôpital Laënnec, et J. HEITZ. *Troisième édition*.
I. *Inspection. Palpation. Percussion. Auscultation*. II. *Le Rythme du cœur et ses modifications*.

SERGENT ET BERNARD. — ***L'Insuffisance surrénale***, par E. SERGENT, ancien interne, médaille d'or des Hôpitaux, et L. BERNARD, chef de clinique adjoint à la Faculté. *Ouvrage couronné par la Faculté de médecine de Paris*.

SIMON. — ***Les Applications thérapeutiques de l'eau de mer***, par le Dr ROBERT-SIMON.

VINAY. — ***La Ménopause***, par CH. VINAY, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Lyon, médecin des hôpitaux.

62 705. — Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus, Paris.

**Médecine opératoire des Voies urinaires.** *Anatomie normale et Anatomie pathologique chirurgicale,* par J. ALBARRAN, professeur de clinique des Maladies des Voies urinaires à la Faculté de médecine de Paris, chirurgien de l'hôpital Necker. 1 vol. gr. in-8 de XI-991 pages, avec 561 figures dans le texte en noir et en couleurs. Relié toile... **35** fr.

**Thérapeutique clinique de la Syphilis,** par E. EMERY, médecin de Saint-Lazare, et A. CHATIN, médecin des Eaux d'Uriage. 1 vol. in-8 broché, avec figures dans le texte..........................

**Syphilis et Déontologie,** par GEORGES THIBIERGE, médecin de l'hôpital Broca. 1 vol. in-8, broché.................................... **5** fr.

**Recherches et Diagnostic de l'Hérédo-Syphilis tardive,** par le Dr EDMOND FOURNIER, licencié ès sciences, ex-chef de clinique de la Faculté. 1 vol. in-8 de 412 pages, avec 108 figures et 1 planche hors texte en couleurs.................................. **12** fr.

**La Syphilis,** par le Dr VOUZELLE, ancien interne des hôpitaux. 2 vol. petit in-8 de l'*Encyclopédie des Aide-Mémoire.* — I. ***Chancre et Syphilis secondaire.*** — II. ***Syphilis tertiaire et Hérédo-syphilis.*** Chaque volume broché, **2** fr. **50**. — Cartonné.............................. **3** fr.

**Les Maladies populaires,** *Maladies vénériennes, Alcoolisme, Tuberculose.* Etude médico-sociale, par le Dr LOUIS RÉNON, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'hôpital de la Pitié, membre de la Société de Biologie. *Deuxième édition, revue et augmentée.* 1 vol. in-8 de VII-512 pages.................................... **5** fr.

**Syphilis et Tuberculose,** par ÉMILE SERGENT, médecin des hôpitaux de Paris. 1 vol. in-8 de VI-316 pages............................ **5** fr.

**Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie.** Fondée par A. DOYON, publiées par MM. ERNEST BESNIER, L. BROCQ, J. DARIER, A. FOURNIER, H. HALLOPEAU, W. DUBREUILH. Directeur de la publication, Dr G. THIBIERGE. Abonnement annuel : Paris, Seine et Seine-et-Oise, **30** fr. Autres départements et union postale, **32** fr. Les abonnés des *Annales* reçoivent, sans augmentation de prix, le *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie.*

**Presse Médicale,** journal bi-hebdomadaire paraissant le mercredi et le samedi, par numéros de 16 pages, grand format, avec de nombreuses figures noires. Direction scientifique : F. DE LAPERSONNE, E. BONNAIRE, E. DE LAVARENNE, L. LANDOUZY, M. LETULLE, J.-L. FAURE, H. ROGER, M. LERMOYEZ, F. JAYLE. — Rédaction : P. DESFOSSES, secrétaire de la Rédaction ; J. DUMONT et R. ROMME, secrétaires. — Abonnements : Paris et Départements, **10** fr. ; Union postale, **15** fr. Les abonnements partent du commencement de chaque mois. — Le numéro : Paris, 10 centimes ; Départements et Étranger, 15 centimes.

3651. — CORBEIL. Imprimerie CRÉTÉ.